

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

COMPLICACIONES MOTORAS EN LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON. ESTUDIO
PROSPECTIVO A 10 AÑOS

Tesis Doctoral
Iria Cabo López

2008

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

COMPLICACIONES MOTORAS EN LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON. ESTUDIO
PROSPECTIVO A 10 AÑOS

Memoria presentada por Iria Cabo López para aspirar al Grado de Doctor en Medicina. Ha sido realizada en el Departamento de Neurología de la Fundación Jiménez Díaz, en Madrid, y dirigida por el Dr. Pedro García Ruiz-Espiga.

Madrid, Octubre de 2008

DON PEDRO GARCÍA RUIZ ESPIGA, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la UAM y Jefe Asociado del Servicio de Neurología de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, como director y tutor de esta tesis, certifica que DOÑA IRIA CABO LÓPEZ ha realizado bajo mi supervisión el trabajo de investigación correspondiente a su tesis doctoral titulada: "COMPLICACIONES MOTORAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. ESTUDIO PROSPECTIVO A 10 AÑOS".

En mi opinión, este trabajo reúne las condiciones necesarias para obtener el Grado de Doctor, por lo que una vez revisado, doy mi conformidad para la presentación a tal fin.

Para que conste, y a instancias de la interesada, se firma el presente certificado en Madrid, en Octubre de 2008.

Fdo. Pedro García Ruiz Espiga

DEDICATORIA

A mis padres, a los que adoro, y de los que he aprendido a luchar por mis objetivos y a apasionarme con mis proyectos.

A mi abuela, que me ha tendido su mano de forma incondicional a lo largo de toda mi vida.

A mi preciosa hermana, que pronto será mamá.

A mis amigos de residencia, con quienes he compartido inquietudes intelectuales y momentos geniales de ocio.

Y especialmente para Alberto, que me ha sufrido, comprendido y animado durante este trabajo; gracias por estar ahí.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido posible gracias al trabajo y colaboración de un grupo de personas, sin cuya participación no hubiera sido posible su realización.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Pedro García Ruiz, por cuya iniciativa surgió este trabajo, y sin cuya ayuda y enseñanzas no se hubiera podido llevar a cabo.

A Vicenta, que me ha brindado su ayuda a la hora de recoger los datos para este estudio.

A Silvia, que tanto me ha ayudado a la hora del análisis estadístico, y a Valentín, que me ha ayudado a conseguir los artículos que he necesitado.

Finalmente, a todos los pacientes que han colaborado amablemente en el estudio.

ABREVIATURAS

α -syn	Alfa-sinucleína
AD	Autosómica dominante
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina
AR	Autosómica recesiva
AMS	Atrofia multisistémica
BHE	Barrera hemato-encefálica
CM/Pf	Centro-mediano / Parafascicular
COMT	Catecol-O-metil-transferasa
DA	Dopamina
DD	Dopa-decarboxilasa
DCB	Degeneración córtico basal
DNA	Ácido desoxi-ribonucleico
ECP	Estimulación cerebral profunda
EP	Enfermedad de Parkinson
ERO	Especies reactivas de oxígeno
GGBB	Ganglios Basales
GLU	Glutamato
GPe	Globo pálido externo
GPI	Globo pálido interno
ICOMT	Inhibidores de la COMT
IMAO	Inhibidores de la MAO
LD	Levodopa
MAO	Mono-amino-oxidasa
MPP+	1-metil-4-fenil-fenilpiridinio
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NPP	Núcleo pedúnculo-pontino
NST	Núcleo Subtalámico
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensajero
NA	Noradrenalina
NMDA	N-metil-D-aspartato
NST	Núcleo subtalámico
PET	Tomografía de emisión de positrones
PSP	Parálisis supranuclear progresiva
RC	Racloprida
Rcp	Receptor
SNC	Sustancia Negra Compacta
SNG	Sonda Naso.gástrica
SNr	Sustancia Negra Reticular
SPECT	Tomografía de emisión de fotón único
ST	Serotonina
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPS	Sistema ubiquitina-proteasoma

ÍNDICE

PARTE TEÓRICA

1. Justificación de esta tesis.
2. Introducción.
 - 2.1. La Enfermedad de Parkinson.
 - 2.1.1. Historia de la enfermedad.
 - 2.1.2. Definición.
 - 2.1.3. Epidemiología.
 - 2.1.4. Etiopatogenia de la EP.
 - 2.1.4.1. Teorías etiológicas de la EP esporádica.
 - 2.1.4.1.1 Factores ambientales.
 - 2.1.4.1.2. Genética de la EP.
 - 2.1.4.2. Patogenia.
 - 2.1.5. Clínica y diagnóstico.
 - 2.1.6. Pronóstico y progresión.
 - 2.1.7. Tratamiento sintomático de la función motora en la Enfermedad de Parkinson.
 - 2.1.7.1. Levodopa, agonistas dopaminérgicos y otros fármacos antiparkinsonianos.
 - 2.1.7.2. Sistemas de infusión continua y estimulación cerebral profunda.
 - 2.2. Anatomía funcional de los ganglios basales.
 - 2.2.1. La organización sináptica.
 - 2.2.2. Actividad bioeléctrica en las neuronas dopaminérgicas.
 - 2.2.3. Organización anatomo-funcional de los ganglios basales.
 - 2.2.4. Funciones de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales.
 - 2.2.5. Sistemas de modulación.
 - 2.2.6. La Enfermedad de Parkinson desde el punto de vista anatomo-funcional.
 - 2.3. Complicaciones motoras en la Enfermedad de Parkinson.
 - 2.3.1. Reposición dopaminérgica estriatal.

PARTE EMPÍRICA

3. Hipótesis y objetivos.
4. Pacientes y métodos.
 - 4.1. Diseño del estudio. Sujetos.
 - 4.2. Evaluaciones y variables de eficacia y seguridad.
 - 4.3. Parámetros demográficos y clínicos.
 - 4.4. Escalas clínicas.
 - 4.5. Metodología estadística.
5. Resultados.
 - 5.1. Análisis descriptivos de la población estudiada.
 - 5.2. Evolución clínica de la enfermedad.
 - 5.3. Complicaciones motoras y no motoras.
6. Discusión.
7. Conclusiones.
8. Anexo.
9. Bibliografía.

PARTE TEÓRICA

1. JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS:

No se conoce con precisión la historia natural de la Enfermedad de Parkinson (EP). Diversos estudios clínicos y valoraciones prospectivas (Rascol et al, 2000; Parkinson Study Group, 2000; García Ruiz et al, 2004) sugieren que las complicaciones motoras aparecen de forma no lineal, especialmente a partir del tercer año. No se conoce con precisión qué factores influyen en la presencia de las complicaciones motoras. Probablemente el tratamiento inicial (LD versus agonistas dopaminérgicos) influye al menos a medio plazo (5 años), pero es dudosa su influencia a largo plazo (Hely et al, 2005). En un primer estudio prospectivo de nuestro centro a 5 años se pudo comprobar que el tratamiento inicial sí influía en la presencia de complicaciones motoras, pero estudios a más largo plazo son necesarios.

Nos proponemos conocer si el tratamiento inicial que el paciente recibe (LD respecto a otros tratamientos) tiene un efecto definitorio sobre la evolución de la enfermedad y sobre la aparición de las complicaciones motoras y no motoras en un estudio prospectivo a lo largo de 10 años. Es importante conocer este hecho en estudios que intenten reproducir la “vida real”, tanto en la selección de pacientes como en los parámetros a evaluar.

También nos proponemos conocer la frecuencia de aparición de las diferentes complicaciones motoras y no motoras en función no sólo del tratamiento, sino también en función de otras variables, como son el sexo, la edad de comienzo de la enfermedad, los síntomas iniciales y la historia familiar. Finalmente, estudiaremos la evolución detallada de la escala UPDRS, tanto motora como total, en función de los diferentes parámetros mencionados.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

2.1.1. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia y la primera en contar con un tratamiento efectivo y en buena parte racional.

El descubrimiento de la EP "oficial" data de 1817. James Parkinson, un polifacético médico inglés publicó una breve obra en la que sintetizaba sus impresiones de la parálisis agitante. La obra, muy moderna para su tiempo describe el cuadro clínico de seis pacientes, varios de ellos observados de forma muy superficial. En cualquier caso, la obra impactó a Charcot, quien 4 décadas después bautizó a la enfermedad con el nombre de Parkinson.

Sin embargo, es obvio que la enfermedad existía desde hace mucho tiempo. Se ha publicado un artículo de revisión que data las primeras observaciones desde Galeno y Tulp (García Ruiz, 2004), y posiblemente hay descripciones aún mas antiguas. En algunas estatuas medievales, se reconocen claros signos parkinsonianos (García Ruiz et al, 2006).

En realidad, el conocimiento científico de la enfermedad fue muy lento, tras la descripción clínica poco se avanzó hasta que Tretiakoff observó los ya conocidos cuerpos de Lewy en la sustancia nigra de pacientes parkinsonianos, y determinó en 1919 en su tesis doctoral ("Contribution a l'Etude de L'Anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et De La Maladie de Parkinson"), que estos cuerpos eran la marca patológica de la enfermedad (Lees et al, 2008). El tratamiento de la enfermedad avanzó con rapidez partiendo de los trabajos de Carlsson de principios de la segunda mitad el siglo XX; quien objetivó la depleción dopaminérgica en modelos animales de EP como base bioquímica (Carlsson, 1993).

2.1.2. DEFINICIÓN.

La definición de la EP ha oscilado en las dos últimas décadas entre conceptos clínicos, anatomopatológicos, moleculares y genéticos.

La EP se caracteriza clínicamente por la presencia de los síntomas cardinales (temblor, rigidez, bradicinesia y pérdida de reflejos posturales) e histológicamente por la depleción nigrica y la presencia de cuerpos de Lewy, considerados clásicamente como la huella típica de la enfermedad.

En realidad, esto no es más que una simplificación, porque es de sobra conocida la gran heterogeneidad de la EP, existiendo algunos pacientes con EP familiar que distan mucho de desarrollar los síntomas típicos de la enfermedad, y algunos incluso que no desarrollan cuerpos de Lewy (Khan et al, 2003; Langston, 2006; Chaudhuri et al, 2006).

2.1.3. EPIDEMIOLOGÍA.

Las tasas de prevalencia de la EP oscilan entre 102 y 190 por cada 100.000 habitantes en todo el mundo (de Rijk et al, 2000). Existen grupos con una prevalencia más elevada como Islandia, Islas Feroe, Sicilia; y otros con prevalencia menor, como los gitanos de Rumanía y en el norte de África (Ashok et al, 1986; Bharucha et al, 1988; Zhang et al, 1993; Wermuth et al, 1997; Morgante et al, 2000; Milanov et al, 2000). Los factores ambientales pueden ser importantes en la incidencia de la EP en poblaciones de contexto genético semejante (Li et al, 1985; Wang et al, 1991 y 1996).

La incidencia anual descrita de la EP varía entre el 4,9 y 26 por 100.000 habitantes (Martilla et al, 1976; Rajput et al, 1984; Bower et al, 1999; Kuopio et al, 1999; MacDonald et al, 2000; Benito-León et al, 2004), es poco común antes de los 50 años, y su frecuencia aumenta con la edad hasta afectar al 2% de las personas a partir de los 65 años (de Rijk et al, 1997; Tanner et al, 1985). Existe un ligero predominio masculino, que podría indicar una mayor predisposición genética ligada al cromosoma X, una influencia de las hormonas sexuales en el riesgo de padecer la enfermedad, o una mayor exposición a un factor de riesgo ambiental etiológico en el caso de los varones (Tanner et al, 2000).

2.1.4. ETIOPATOGENIA DE LA EP.

La principal característica neuropatológica de la EP es la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal que contienen neuromelanina (Hirsch et al, 1988), y al reducir la cantidad de DA del cerebro (Price et al, 1978), favorece la aparición de alteraciones motoras (Fahn et al, 2006). En el

momento que los pacientes manifiestan los síntomas, se han perdido aproximadamente un 60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (Fearnley et al, 1991), y se ha reducido a un 80% el contenido estriatal de DA. Esta pérdida precede en unos 4,5 años a la expresión clínica de la enfermedad, lo que se ha podido objetivar en el PET con F-fluorodesoxiglucosa (Moeller et al, 1997). Las alteraciones degenerativas de la EP no se limitan a la vía nigroestriatal, sino que también podemos encontrar anomalías a nivel de otros grupos de células dopaminérgicas y no dopaminérgicas, como el locus ceruleus, los núcleos del rafe y el núcleo basal de Meynert (Braak et al, 1995).

2.1.4.1. TEORÍAS ETIOLÓGICAS DE LA EP ESPORÁDICA.

En más del 90% de los pacientes con EP, la enfermedad surge como un trastorno esporádico sin vínculos genéticos evidentes, si bien es cierto que los parientes de primer grado de pacientes con EP esporádica presentan de 2 a 3 veces más probabilidades de padecer EP que los parientes de los controles (Marder et al, 2003). Actualmente se piensa que trastornos como la EP serían el resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales (Tanner et al, 2002).

2.1.4.1.1 FACTORES AMBIENTALES.

Según la “hipótesis ambiental”, la neurodegeneración relacionada con la EP estaría provocada por la exposición a una neurotoxina dopaminérgica, que provocaría una agresión iniciando una cascada de fenómenos perjudiciales autoperpetuables. Aunque la ausencia de importantes diferencias geográficas o temporales convincentes en las tasas de prevalencia e incidencia no apoya con claridad una exposición ambiental como causa principal de la EP, el descubrimiento de que la MPTP podía causar un parkinsonismo humano similar al de la EP sustentó la hipótesis de que la EP pueda estar originada por una sola toxina ambiental (Langston et al, 1983; Ballard et al, 1985). Otra posible toxina ambiental es el MPP+, el metabolito activo del MPTP, el paracuat (McCormack et al, 2003; Manning-Bog et al, 2003; Liou et al, 1997), ambos presentes en herbicidas y de estructura similar, y la rotenona (Hisata, 2002).

Además, se ha implicado como causa infecciosa de la EP la encefalitis letárgica endémica, como causante de un parkinsonismo postencefálico.

De los estudios realizados en pacientes con EP que han intentado identificar factores de riesgo ambientales, el que ha obtenido resultados más constantes ha sido la asociación negativa entre el tabaquismo y el consumo de café y el desarrollo de la enfermedad, sin haberse podido esclarecer la naturaleza exacta de esta relación (Hernan et al, 2002). Otros factores de riesgo que se han asociado, aunque con menor constancia, han sido el trabajo en labores agrícolas, los traumatismos craneoencefálicos de repetición, consumo de agua de pozo y la vida rural (Tanner et al, 2002).

Se ha postulado también que una toxina endógena sea responsable de la neurodegeneración de la EP (Dauer, 2003). Las exposiciones ambientales o diferencias hereditarias en determinadas vías metabólicas pueden generar sustancias tóxicas que alterarían el metabolismo normal. Una fuente de toxinas endógenas podría ser el metabolismo de la DA, que puede generar ERO nocivas (Cohen et al, 1984), y esto estaría apoyado por el hecho de que los pacientes con polimorfismos específicos en el gen que codifica la enzima antitóxica xenobiótica citocromo P450 pueden tener mayor riesgo de EP de inicio precoz (Sandy et al, 1996).

Todo esto hace pensar que hay varios factores que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad, o bien, que los factores genéticos y ambientales actúan de forma sinérgica.

2.1.4.1.2. GENÉTICA DE LA EP.

Durante la última década se han identificado varios genes AD y AR causantes de la EP y parkinsonismo. Aunque los genes mendelianos únicamente son responsables de una pequeña subpoblación de pacientes con EP, es probable que los mismos mecanismos patogénéticos identificados en las formas monogénicas puedan desempeñar un papel relevante también en la forma “idiopática” de la EP, que en la actualidad es considerada como un trastorno multifactorial (Valente, 2007).

Los antecedentes familiares se asocian a un mayor riesgo de EP en comparación con controles, sobre todo en pacientes con EP de inicio temprano, lo que indica que existen factores genéticos que intervienen en la etiología de

la enfermedad, lo que se ha confirmado con el descubrimiento reciente de varios genes que causan parkinsonismo, incluyendo la EP típica, y también se ha podido confirmar un aumento del riesgo global de EP de inicio precoz (en menores de 50 años) en estudios de gemelos monocigotos.

Recientemente se han descubierto familias en las cuales esta enfermedad está determinada genéticamente, entre ellas, la α -syn (Polymeropoulos et al, 1997; Krüger et al, 1998; Zarranz et al, 2004; Berg et al, 2005), el gen parkin, (Kitada et al, 1998; Lücking et al, 2000; Hilker et al, 2001; Farrer et al, 2001; Khan et al, 2003; Lohmann et al, 2003), y otros genes, con herencia fundamentalmente AR, asociados a parkinsonismos de inicio temprano. Hallazgos más recientes han evidenciado un gen AD PARK8 o LRRK2 (Zimprich et al, 2004; Paisan-Ruiz et al, 2004; Kachergus et al, 2005; Nichols et al, 2005; Di Fonzo et al, 2005; Gilks et al, 2005), como responsable del 5-6% de los casos familiares, y del 1-2% de los casos esporádicos de EP con un fenotipo clínico clásico de inicio tardío.

De este modo, los factores genéticos son importantes en la etiología de la EP, aunque todavía se desconoce en qué cuantía (Scherfler et al, 2004; Parkinson Study Group, 2007; Gómez et al, 2007; Bras et al, 2008; Elbaz, 2008).

2.1.4.2. PATOGENIA.

Entre las diversas hipótesis mecanísticas verosímiles, los datos disponibles hablan a favor de una alteración de la degradación de las proteínas y una acumulación de proteínas plegadas incorrectamente como factor unificador que vincula las anomalías genéticas a la neurodegeneración dopaminérgica en la EP familiar. De este modo, las mutaciones en α -syn (Dauer et al, 2003; Vila et al, 2004) y DJ-1 (Quigley et al, 2003; Shendelman et al, 2004) causarían proteínas de configuración anómala, mientras que las mutaciones de parkin (Dauer et al, 2003) y UCH-L1 (Leroy et al, 1998) disminuirían la capacidad de las células para detectar y degradar las proteínas mal plegadas. Como resultado final común, estaríamos ante la formación de proteínas alteradas que han de ser eliminadas.

2.1.5. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la EP continúa siendo clínico, y recae inicialmente en el conocimiento de los signos motores más importantes de la enfermedad: temblor, rigidez, acinesia y pérdida de reflejos posturales (Rajput et al, 1991; Hughes et al, 1992; Lyons et al, 1998; Ashburn et al, 2001).

El temblor característico de la EP es de reposo y tiene una frecuencia de 4-6 Hz. Suele aparecer en una extremidad superior, y extenderse a la inferior ipsilateral. Cuando afecta la mano adopta el patrón de “contar monedas”. Puede afectar a la mandíbula, y rara vez a la cabeza o a la voz (diagnóstico diferencial con temblor esencial). Se hace evidente en reposo y tiende a desaparecer con el movimiento, aunque en algunas ocasiones podemos verlo postural o cinético. Está presente en $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad, y su amplitud va aumentando con esta.

La rigidez es el aumento del tono muscular expresado como resistencia opuesta por los músculos a la movilización pasiva de las extremidades. Es continua, uniforme e independiente de la velocidad de movilización. Se describe clásicamente como “en tubo de plomo”, y si se ve combinada con temblor aparece el fenómeno “en rueda dentada”.

La acinesia es la dificultad o retraso para la iniciación del movimiento. Hablamos de bradicinesia cuando existe una lentitud en la ejecución de este. Es el síntoma más incapacitante y afecta tanto a los movimientos voluntarios como a los automáticos o semiautomáticos (parpadeo, mímica facial, braceo al caminar,...).

El diagnóstico de EP resulta en ocasiones difícil (Tolosa et al, 2006), por ello se han propuesto diferentes criterios de diagnóstico clínico.

Se han utilizado de forma generalizada los Criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido (Gibb et al, 1988), y más recientemente el grupo de Gelb (Gelb et al, 1999) ha propuesto unos criterios que permiten diagnosticar la EP con diversos grados de certeza.

El mejor conocimiento de los síntomas de la EP, y la correcta identificación de signos atípicos, han contribuido a mejorar el diagnóstico clínico de la EP. Una evaluación clínica adecuada permite diagnosticar la EP en más del 90% de los casos (Hughes et al, 2001 y 2002).

En la práctica el problema más frecuente es la diferenciación clínica entre la EP y otros parkinsonismos degenerativos (AMS, PSP o DCB), sobre todo en las fases iniciales (Colosimo et al, 1995; Wenning et al, 1999 y 2000; Jankovic et al, 2000). Los signos que permiten distinguir mejor la EP de otros parkinsonismos degenerativos son las caídas precoces, la pobre respuesta a la LD, la simetría de los signos parkinsonianos, la rápida progresión de la enfermedad, alcanzando el estadio III de Hoehn y Yahr en 3 años, la ausencia de temblor y las alteraciones autonómicas precoces. La presencia de estos signos hace muy improbable el diagnóstico de EP (Suchowersky et al, 2006).

En el momento actual, ningún marcador biológico tiene la suficiente sensibilidad y especificidad como para que pueda recaer sobre ellos exclusivamente el diagnóstico de la EP (Michell et al, 2004; Piccini et al, 2004; Ravina et al, 2005), y el diagnóstico definitivo de EP sólo se puede realizar en la autopsia donde se observa una pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, así como inclusiones intraneuronales o cuerpos de Lewy en las células en las células supervivientes de todas las regiones afectadas (Koller, 1992; Hughes et al, 1993), que están compuestos por una serie de proteínas, como α -syn, parkin, ubiquitina y neurofilamentos, aunque muchos expertos han puesto en duda que su presencia sea necesaria para el diagnóstico de la EP.

2.1.6. PRONÓSTICO Y PROGRESIÓN.

Típicamente, la EP evoluciona hacia un empeoramiento gradual durante 10 años o más, que refleja la pérdida neuronal continua de las células pigmentadas de los núcleos del tronco-encéfalo. Existe una fase preclínica de duración desconocida (probablemente unos 5 años), durante la que la pérdida de neuronas dopaminérgicas progresa hasta que se alcanza el umbral para los síntomas clínicos (pérdida del 60% de estas neuronas aproximadamente) (Fearnley et al, 1991). A partir de ahí, la EP pasa por dos etapas. Una primera etapa, que se da principalmente durante la primera década, y se caracteriza por una buena respuesta al tratamiento dopaminérgico (Rinne et al, 1998; Rascol et al, 2000; Parkinson Study Group, 1996 y 2000; García Ruiz et al, 2004; Hauser et al, 2007) y por la presencia de complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones motoras); y una segunda etapa, posterior a la primera década, que se caracteriza por complicaciones no motoras (como el

deterioro cognitivo), que probablemente se relacionen con afectación de sistemas no dopaminérgicos y presentan escasa respuesta al tratamiento (García Ruiz et al, 2004; Hely et al, 2005; Langston, 2006; Chaudhuri et al, 2006).

Los pacientes con EP presentan una variación considerable del fenotipo y de la velocidad de progresión. En algunos estudios se ha descrito que la existencia de un trastorno de la marcha se asocia a una progresión más rápida de la enfermedad y un mayor riesgo de mortalidad; mientras que en otros estudios se ha visto que los pacientes con EP de inicio tardío presentan una velocidad mayor de progresión y una incidencia superior de demencia, aunque menor tasa de complicaciones motoras.

La esperanza de vida de los pacientes con EP es menor que la de la población general, y parece que el tratamiento con LD no ha mejorado la mortalidad a pesar de la mejoría en la calidad de vida (Damiano et al, 2000; Dodel et al, 2001; Zach et al, 2004; Grosset et al, 2007).

2.1.7. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA FUNCIÓN MOTORA EN LA EP.

Desde 1959, cuando se identificó el déficit de DA como responsable de la EP se han utilizado multitud de fármacos (Hermanowicz, 2007). Los primeros fármacos en utilizarse fueron la LD y los agonistas dopaminérgicos, aprobados por la U.S.FDA en 1973 y 1974, respectivamente, y que, a día de hoy, continúan siendo las principales opciones terapéuticas (Pahwa et al, 2006; Miyasaki et al, 2006; Suchowersky et al, 2006).

2.1.7.1. LEVODOPA, AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS Y OTROS FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS.

LEVODOPA. Las neuronas nigroestriatales remanentes en la EP mantienen una tasa elevada de síntesis de DA, por lo que la suplementación con LD produce un incremento de la producción de DA, reduciendo los síntomas de la enfermedad (McFarland, 1971; Uitti et al, 1993; Martin et al, 1974; Barbeau, 1976; Barbeau, 1980; Lloyd et al, 1975; Miyawaki et al, 1997; Chase, 1998; Stocchi et al, 2005; Juri et al, 2006; Picconi et al, 2008). Numerosos estudios realizados han demostrado tanto la mejoría de los

síntomas motores y no motores de la EP que se derivaban del tratamiento con LD (Cotzias et al, 1968), así como la aparición de discinesias derivadas del uso de este fármaco, acompañando a la mayoría de los síntomas (Cotzias et al, 1967).

En el estudio ELLDOPA (Fahn et al, 2004; Parkinson Study Group, 2004), se objetivó una relación dosis-dependiente entre las dosis de LD administradas y el efecto clínico, mostrando en comparación con placebo una mejoría de las escalas de actividades de la vida diaria y de la función motora, sin efectos sobre la función mental, manteniéndose ese efecto tras el periodo de lavado de 2 semanas, aunque presentaban una mayor tasa de efectos secundarios (complicaciones motoras). Se han podido documentar en diversos estudios la relación entre el tratamiento a largo plazo con LD y la aparición de discinesias coreicas y fenómenos wearing-off de fin de dosis, tanto en modelos animales como humanos (Blanchet et al, 1995; Parkinson Study Group, 1996 y 2000; Rascol et al, 2000; Bibbiani et al, 2005), si bien, existen subgrupos con un riesgo mayor de presentarlas (Schrag et al, 1998; Sato et al, 2006).

En la actualidad, la LD está disponible en 3 preparaciones diferentes: combinada con Carbidopa, con Carbidopa y Entacapone, y finalmente, con Carbidopa en formulación de liberación retardada (Block et al, 1997; Tolosa et al, 1999), que a pesar de las expectativas volcadas en ella inicialmente, no ha conseguido ni reducir los fenómenos wearing-off de fin de dosis, ni las discinesias (Koller et al, 1999).

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS. Los Agonistas Dopaminérgicos actúan estimulando la acción de la DA sobre los receptores postsinápticos. En 1974 se aprobó el primero de ellos, la Bromocriptina (Calne et al, 1974; Hely et al, 1994; Pearce et al, 1998; VanHiltten et al, 2007), y desde entonces hasta hoy han surgido otros 5 más: Pergolide, Cabergolina (Musch et al, 2000; Hadj Tahar et al, 2000; Bacco et al, 2004), Pramipexol (Martínez Corral et al, 2008), Ropinirol y Rotigotina. Presentan algunas ventajas importantes sobre la LD, como el hecho de no ser dependientes de la conversión a una forma activa por parte de las neuronas presinápticas depleccionadas en la EP, y poseer unas vidas medias plasmáticas mayores que la LD, lo que hace menos probable la aparición de las complicaciones motoras atribuidas a la vida media más corta

de la LD (Linazasoro et al, 1999; Hundemer et al, 2000; Grosset et al, 2006; Oertel et al, 2006).

Además, los Agonistas Dopaminérgicos pueden utilizarse tanto en monoterapia como en tratamiento coadyuvante con LD: tanto Pramipexol como Ropinirol demostraron en estudios iniciales una equivalencia con la LD en términos de calidad de vida, no siendo así en términos de mejoría motora (Rascol et al, 2000; Shoulson, 2000; Holloway et al, 2004), lo que estudios más actuales ya han conseguido demostrar (Hauser et al, 2007).

Asimismo, su utilización junto a la LD es capaz de reducir la dosis de ésta en los pacientes que presentan fenómenos wearing-off de fin de dosis (Pahwa et al, 2006), aunque son necesarios más estudios que comparen los diferentes Agonistas Dopaminérgicos entre sí (Brunt et al, 2002). Además, en dos estudios, uno con Pramipexol (Holloway et al, 2004) y otro con Ropinirol (Rascol et al, 2000 y 2006; Hauser et al, 2007) han evidenciado que la terapia precoz con Agonistas Dopaminérgicos previa a la incorporación posterior de LD retrasa la aparición de discinesias y fluctuaciones motoras (Goetz et al, 2005; Van Gerpen et al, 2006).

Existen formas de administración de los Agonistas Dopaminérgicos distintas a la formulación vía oral clásica, como son la inyección intramuscular y subcutánea de apomorfina (Metman et al, 1997; Katzenschlager et al, 2005; García Ruiz et al, 2006; García Ruiz et al, 2008; Gunzler et al, 2008), la aplicación transdérmica del parche de Rotigotina (Pearce et al, 1998; Parkinson Study Group, 2003; Baldwin et al, 2007; Jankovic et al, 2007; Poewe et al, 2007; Ruiz-Huete et al, 2008) y las formulaciones de Ropinirol de larga duración durante 24 horas (Stocchi et al, 2006; Pahwa et al, 2007). Asimismo, estudios in vitro han evidenciado un efecto beneficioso de los Agonistas Dopaminérgicos en la reducción del daño neuronal que acontece en la EP (Le et al, 2000; Yoshioka et al, 2002), lo que sugiere un cierto efecto neuroprotector, que también se ha sugerido en estudios con PET y SPECT, aunque, hasta la fecha, ninguno de ellos ha demostrado de forma definitiva el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.

INHIBIDORES DE LA MAO. La MAO facilita la degradación central de la DA a ácido dihidroxifenilacético. Las sustancias que inhiben a la MAO y por tanto prolongan la acción de la DA, se han utilizado en el tratamiento de la EP

desde poco después de la aparición de la LD (Hunter et al, 1970; Youdim et al, 2006). El primer IMAO comercializado fue la Selegilina (Larsen et al, 2001; Ondo et al, 2007), eficaz en la reducción de los periodos Off en pacientes con fluctuaciones motoras que reciben a su vez tratamiento con LD, no en monoterapia (Waters et al, 2004). Más recientemente se ha introducido la Rasagilina, tanto en monoterapia con un efecto modestamente positivo evidenciado en el estudio TEMPO (Parkinson Study Group, 2002), como en el tratamiento coadyuvante en sujetos tratados con LD con fluctuaciones, en el estudio PRESTO, en los que se consiguen reducir los periodos Off comparado con placebo (Parkinson Study Group, 2005; Estudio ADAGIO en curso).

Tanto Selegilina como Rasagilina han evidenciado en estudios de laboratorio un cierto efecto neuroprotector (Wu et al, 1995; Youdim et al, 2001), aunque el estudio DATATOP no ha podido demostrar un efecto neuroprotector de la Selegilina en sujetos parkinsonianos (Parkinson Study Group, 1989 y 1996; Rascol et al, 2005).

INHIBIDORES DE LA COMT. La COMT metaboliza la LD a 3-O-Metildopa tanto en el SNP como en el SNC, adquiriendo un mayor significado a nivel periférico, cuando la ruta primaria de degradación de la LD, la descarboxilación, se inhibe por la carbidopa o la benserazida. La Tolcapona fue el primer ICOMT disponible, así como el más potente (Leegwater-Kim et al, 2007; Olanow et al, 2007) y poco después surgió la Entacapona (Castro et al, 2005; Damier et al, 2008; Pellicano et al, 2008), ambas proporcionan una inhibición de la COMT para reforzar la disponibilidad de la LD en el SNC, prolongando su efecto clínico (Nutt, 2000). Ambas reducen los periodos Off e incrementan los periodos On en pacientes con fluctuaciones motoras (Parkinson Study Group, 1997; Adler et al, 1998), aunque ambos fármacos no han sido comparados directamente entre sí. Las discinesias pueden aumentar con su adición al tratamiento con LD, aunque puede resolverse con la reducción de la dosis de LD. Se requiere la monitorización de transaminasas por riesgo documentado de hepatitis fulminante por Tolcapona (Assal et al, 1998).

AMANTADINA. La Amantadina ha sido empleada para el tratamiento de la EP desde hace largo tiempo (Schwab et al, 1969), y continúa siendo utilizada a pesar de que su mecanismo farmacológico sigue sin esclarecerse por

completo. Existen estudios que avalan su eficacia aliviando los síntomas de la EP (Dallos et al, 1970), así como estudios posteriores en los que además la señalan como un fármaco reductor de las discinesias inducidas por medicación, dado su efecto anticoreico (Scotti et al, 1971; Parkes et al, 1971; Adler et al, 1997), sin reducir la movilidad, gran ventaja sobre el resto de fármacos que persiguen este fin.

2.1.7.2. SISTEMAS DE INFUSIÓN CONTINUA Y ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA.

SISTEMAS DE INFUSIÓN CONTINUA. En pacientes con EP avanzada que sufren complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias) que no pueden controlarse con los fármacos antiparkinsonianos disponibles administrados de forma convencional, es necesario utilizar otras estrategias terapéuticas.

La administración intravenosa en infusión continua de LD produce niveles plasmáticos estables (Mouradian et al, 1987) y disminuye las oscilaciones motoras en pacientes parkinsonianos fluctuantes (Nutt et al, 1996), pero dado que no es aplicable en la práctica se utiliza su infusión directamente en el duodeno mediante una sonda nasoduodenal, gastrostomía o yeyunostomía (Nyholm et al, 2005 y 2008; Eggert et al, 2008).

La apomorfina es un agonista dopaminérgico no selectivo, con acción sobre los Rcp D1 y D2, y moderadamente sobre los Rcp de ST y alfa-adrenérgicos. Se administra por vía subcutánea, con un rápido pico plasmático, una semivida corta y un metabolismo fundamentalmente hepático (Lewitt et al, 2004). El tratamiento con bolos de apomorfina de rescate es eficaz en los periodos Off refractarios a otras medidas farmacológicas, y también su aplicación subcutánea continua mediante bomba portátil de infusión es útil en pacientes con múltiples periodos Off diarios que requieren múltiples inyecciones (García Ruiz et al, 2008).

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA. El nacimiento de la cirugía funcional en la EP se produjo en la primera mitad del siglo XX. Poco después de la década de los 70, se puso en evidencia que el tratamiento sustitutivo dopaminérgico tenía grandes limitaciones puesto que tras unos años de tratamiento se iniciaban las complicaciones motoras (Limousin et al, 1995;

Krack et al, 2003). La inactivación de los núcleos disfuncionantes es la base de la cirugía funcional en los trastornos del movimiento.

Recientemente, el Grupo de Estudio Alemán de la EP llevó a cabo el primer estudio controlado que demuestra la superioridad de la ECP sobre el tratamiento farmacológico convencional en la reducción del tiempo Off, aumento del tiempo On sin discinesias incapacitantes y en la calidad de vida (Deuschl et al, 2006). La ECP del NST es superior al tratamiento médico en el control de las complicaciones motoras en pacientes jóvenes con una duración de su EP entre 5 y 10 años, y se ha sugerido que la cirugía funcional podría ser una aplicación terapéutica en etapas evolutivas más tempranas (Schüpbach et al, 2007). Pero en poblaciones más ancianas parece que la ECP no mejora las escalas relacionadas con la calidad de vida, a pesar de la mejoría del aspecto motor (Derost et al, 2007).

El mecanismo de acción exacto de la ECP en la EP es desconocido, y a pesar de bloquear la activación excesiva del NST, parece no modificar de forma sustancial la neurotransmisión dopaminérgica estriatal en pacientes parkinsonianos (Hilker et al, 2003).

Dada la escasez de estudios comparativos (Alegret et al, 2004 y De Gaspari et al, 2006), la elección de la cirugía funcional o de las infusiones de fármacos dopaminérgicos resulta por el momento un tanto empírica.

2.2. ANATOMÍA FUNCIONAL DE LOS GANGLIOS BASALES.

Desde su identificación a principios de la década de 1960 las neuronas dopaminérgicas han sido implicadas en trastornos neurológicos, psiquiátricos y en la acción de drogas como la cocaína y las anfetaminas (Potenza et al, 2007). El soma de las neuronas dopaminérgicas que inervan el estriado se encuentra principalmente en la Sustancia Negra (sistema dopaminérgico nigro-estriatal). Existen más de 70.000 neuronas nigro-estriatales en cada lado del cerebro, agrupadas en la SNc, que emiten un rico árbol dendrítico que recorre parte de la región de la Sustancia Negra con menor densidad celular (SNr) (Gerfen et al, 1987). Estas neuronas emiten también un axón largo no mielinizado que asciende por el fascículo prosencefálico medial y termina inervando el estriado mediante una ramificación axonal profusa (Anden et al, 1966). La población de neuronas nigro-estriatales va decreciendo

habitualmente con la edad a razón de un 5% por década y en la EP esta disminución se acelera generalmente a partir de los 50-60 años, de forma que a lo largo de 10 años puede quedar reducida a menos del 5% de la cantidad normal de células. El inicio de esta neurodegeneración acelerada no es bien conocido, ya que la expresión sintomática de la enfermedad no comienza hasta que se han perdido más del 60% de las neuronas dopaminérgicas.

2.2.1. LA ORGANIZACIÓN SINÁPTICA.

Las neuronas dopaminérgicas poseen la capacidad para sintetizar, almacenar, liberar y recaptar DA. La DA se sintetiza a partir de la Tirosina, un aminoácido cuya biodisponibilidad cerebral se ve afectada por la ingesta. La Tirosina es metabolizada por la Tirosina Hidroxilasa a LD (Shiman et al, 1971), que es rápidamente decarboxilada a DA mediante la acción de la DD (Westerink et al, 1982), de amplia distribución. La DA intraneuronal se almacena en vesículas sinápticas y de forma soluble en el citosol de botones sinápticos, axón y dendritas, liberándose la DA vesicular por exocitosis cuando llega el potencial de acción (Raiteri et al, 1979; Olivier et al, 1995), mientras que la liberación de DA citosólica parece estar en relación con una acción reversa del transportador de DA, que se encarga habitualmente de la recaptación de la DA previamente liberada.

Una vez recaptada mediante el transportador de DA (Gulley et al, 2003), la DA puede degradarse por diferentes procesos enzimáticos, o bien, reintroducirse nuevamente en las vesículas sinápticas mediante un transportador vesicular (VMAT2) (Brown et al, 2001). La DA es degradada a 3-metoxitiramina mediante la COMT (localizada en la membrana celular de células gliales). En la EP esta enzima también metaboliza la LD a 3-O-metildopa, lo cual dificulta la acción terapéutica del precursor de DA al facilitar su metabolización periférica y dificultar su tránsito por la BHE. La DA también es degradada por la MAO (la MAO-B posee 4 veces más actividad en el caudado humano que la MAO-A), localizada en membranas mitocondriales, que transforma la DA en 3,4-dihidroxifenilacético, que finalmente es metabolizado por la COMT a ácido homovanílico, que pasa a la sangre de forma activa y se elimina por vía renal.

Existen diferentes receptores selectivos y específicos para la DA (Rcp D). Estos Rcp D se han organizado en 2 grandes grupos: los tipos D1 (D1 y D5), y los tipos D2 (D2, D3 y D4), cuya distribución en los distintos GGBB dista de ser homogénea, y cada subtipo realiza probablemente una función fisiológica diferente en cada localización.

Una de las características de la transmisión dopaminérgica es su estabilidad funcional que se alcanza mediante distintos mecanismos de autorregulación. La regulación presináptica de la transmisión dopaminérgica se realiza principalmente mediante la modulación de la actividad de la Tirosina Hidroxilasa, limitante de la síntesis de DA, que puede ser activada mediante el incremento de la concentración del calcio intracitosólico, la activación del sistema adenilato-ciclase/proteínquinasa acoplado al Rcp presináptico, o a la acción directa de la DA intracitosólica sobre el lugar de fijación de Tirosina a la Tirosina Hidroxilasa. La regulación de la liberación de DA está involucrada en la estimulación de los Rcp presinápticos de DA, y la regulación postsináptica se realiza principalmente mediante la modificación del número de Rcp de DA. Las neuronas del sistema dopaminérgicas nigro-estriatales liberan DA tanto en el estriado como en la Sustancia Negra. La liberación estriatal se realiza desde botones sinápticos terminales y desde los propios axones, llamadas sinapsis abiertas. Existen, por tanto, 2 modalidades de acción transmisora para la DA, una neurotransmisora y otra neuromoduladora, existiendo así 2 reservorios extracelulares de DA claramente diferenciados: el intrasináptico que se corresponde con la neurotransmisión y fluctúa de forma fásica con los potenciales de acción; y el extrasináptico, que se corresponde con la neuromodulación, manteniendo así unos niveles tónicos estables de DA (Wu et al, 2001).

2.2.2. ACTIVIDAD BIOELÉCTRICA EN LAS NEURONAS DOPAMINÉRGICAS.

Las neuronas dopaminérgicas tienen la capacidad de mantener una frecuencia de potenciales de acción estable y autorregulada, lo que condiciona una liberación dopaminérgica homogénea y facilita la producción de niveles estables de DA extracelular en el estriado (Rodríguez et al, 2003). Algunas neuronas dopaminérgicas presentan agrupamientos temporales de potenciales

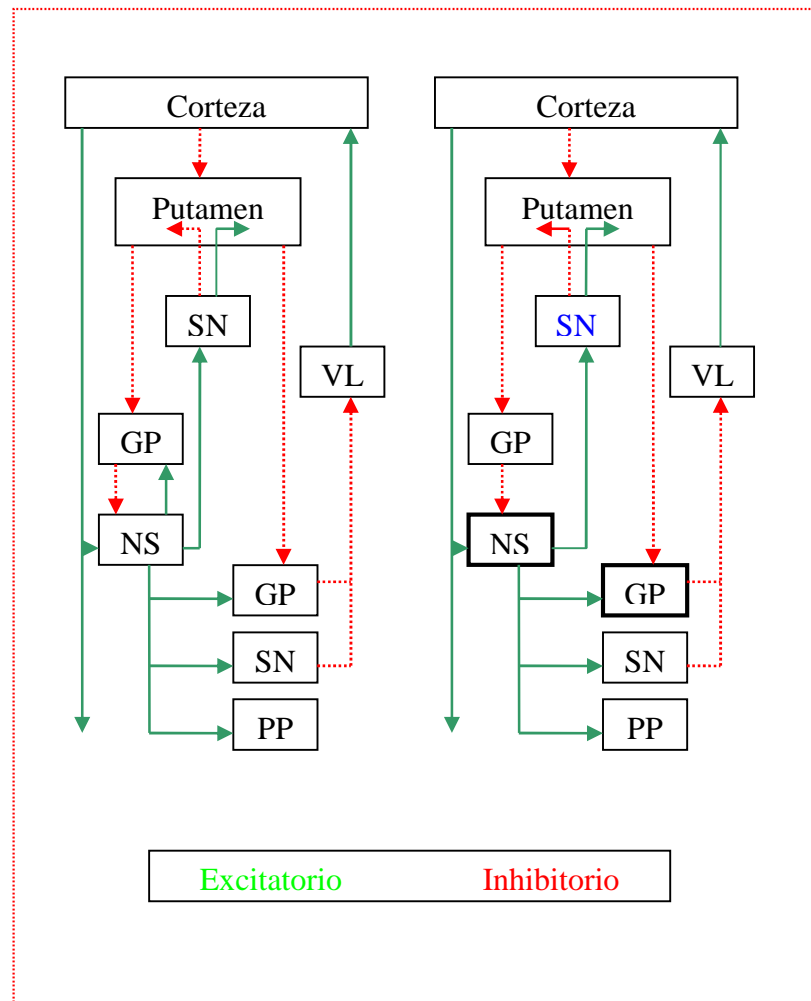
de acción (ráfagas) cuya función parece facilitar la difusión extrasináptica de DA. Las neuronas dopaminérgicas presentan una predisposición a responder ante estímulos de distinta naturaleza (visuales, auditivos, dolor,...) y de forma llamativa a estímulos asociados a “premio”, pasando a comportarse como estímulos condicionados, y una vez aprendido, el “premio” posterior ya no modifica su actividad (Schultz et al, 1998; Dommett et al, 2005; Tobler et al, 2005).

2.2.3. ORGANIZACIÓN ANATOMO-FUNCIONAL DE LOS GANGLIOS BASALES.

El término GGBB, anatómicamente hablando, se refiere a las estructuras de la sustancia gris situadas en la base de los hemisferios cerebrales, pero se aplica preferentemente a un grupo de núcleos subcorticales interconectados que incluyen el estriado (caudado y putamen), el GPe, el GPi, el NST y la SNc y SNr.

CIRCUITO MOTOR CLÁSICO. Las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales liberan DA a lo largo de todo el estriado. La principal célula estriatal es la neurona espinosa de tamaño medio, que supone el 96% de todas las neuronas teñidas con Golgi en el estriado. Cada una de estas células dispone de espinas dendríticas mediante la mitad de las cuales reciben aferencias glutamatérgicas de la corteza cerebral (Smith et al, 1990).

Las neuronas espinosas son de naturaleza GABAérgica y se caracterizan por presentar un patrón con largos periodos de silencio interrumpidos por periodos breves de actividad (Deng et al, 2007). Estas neuronas sufren una intensa inhibición colateral, por lo que su activación precisa de la acción simultánea de muchas aferencias excitadoras provenientes de la corteza. Estas neuronas son consideradas como el sustrato principal para el procesamiento de información en los GGBB.



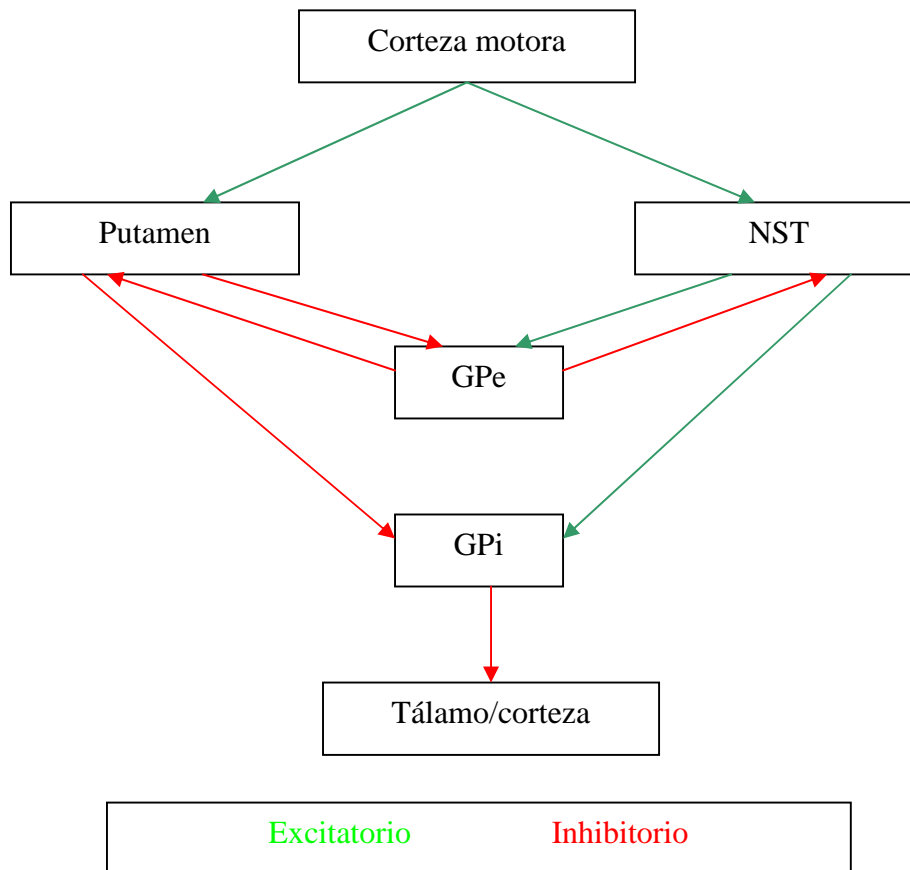
Las neuronas espinosas del estriado envían eferencias a la Sustancia Negra y al GPi (vía directa) o al GPe (inicio de la vía indirecta) (Nisebaum et al, 1992). Las vías directa e indirecta son las rutas principales de tránsito de la información por los GGBB hacia la SNr y el GPi, considerados clásicamente como puertas de salida de los GGBB (DeLong, 1990). La vía indirecta es multisináptica, estando compuesta por las aferencias GABAérgicas provenientes de las neuronas espinosas de tamaño medio estriatales que inervan neuronas GABAérgicas del GPe, las cuales proyectan sobre neuronas glutamatérgicas del NST que finalmente proyectan a la Sustancia Negra y al GPi. Estos últimos, disponen de células GABAérgicas que proyectan a distintos núcleos del tálamo motor, los cuales, mediante células glutamatérgicas devolverán la información a la región cortical de la que procede. Se trata, por tanto, de circuitos cerrados que mantienen la información cortical segregada y

circulando repetidamente por las mismas rutas, por lo que cada región de la corteza dispone de un lugar específico en cada uno de sus centros.

La mayor parte de las neuronas espinosas de tamaño medio se activan durante la realización de movimientos, permaneciendo inactivas entre éstos, por lo que con frecuencia se denominan neuronas fásicas. Las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales presentan una acción excitadora sobre las neuronas espinosas de tamaño medio que conforman la vía directa (lo que conlleva la inhibición del GPi), y una acción inhibitoria sobre las que conforman la vía indirecta (lo que conlleva una excitación del GPi). El papel específico de cada una de estas acciones sobre las funciones de las neuronas espinosas aún no ha sido aclarado. Las interneuronas estriatales (4% de las neuronas del estriado) (Deng et al, 2007) más estudiadas son las que presentan actividad basal espontánea, son colinérgicas y poseen un árbol dendrítico no espinoso que recibe aferencias, incluyendo inervación dopaminérgica del estriado. Junto a estas interneuronas, existen otras de naturaleza GABAérgica, cuya implicación permanece sin aclarar por el momento (Koos et al, 2002).

NUEVOS CONCEPTOS DEL CIRCUITO MOTOR. En la visión actual el circuito motor tiene 2 núcleos de entrada: el estriado y el NST (Nambu, 2004). La actividad neuronal que se origina en la corteza motora codificando un nuevo movimiento llega a los GGBB a través de 2 proyecciones: la córtico-estriatal, subdividida en vías directa e indirecta, y la córtico-subtalámica. De este modo, la actividad cortical asociada con el inicio del movimiento excita casi simultáneamente el estriado y el NST, y las eferencias desde las células espinosas de tamaño medio serían diferentes dependiendo de las aferencias corticales (Lei et al, 2004). Las neuronas piramidales de la capa V, conectan con neuronas estriatales de proyección a GPe (vía indirecta), mientras que neuronas de la capa III y de la parte superior de la capa V, hacen sinapsis con neuronas estriatales que proyectan al GPi (vía directa). La proyección directa al NST, en la rata, tiene su origen en las neuronas piramidales de la capa V (Canteras et al, 1988). Cuando la corteza cerebral se excita para la ejecución

de un movimiento, el NST es excitado, induciendo una breve activación del GPi y del GPe (Kita et al, 2005), al tiempo que el estriado inhibe las mismas estructuras. Así, el GPi como núcleo de salida, está bajo la influencia de 2 vías disinépticas con signo opuesto: la vía directa (Corteza-estriado-GPi), algo más retardada e inhibitoria, y la proyección desde el NST excitadora. Del mismo modo, el GPe está también bajo la acción de 2 vías disinépticas rápidas (Corteza-estriado-GPe y Corteza-NST-GPe) (Nambu et al, 2000) de signo contrario (inhibitoria la 1ª y excitadora la 2ª). Además del efecto de estas transmisiones disinépticas sobre el GPi, existen transmisiones trisinépticas (Corteza-estriado-GPe -GPi) y tetrasinépticas por la vía indirecta clásica (Corteza-estriado-GPe-NST-GPi), que llegan con una latencia mayor a modular la acción del GPi como núcleo de salida. Por otra parte, las proyecciones recíprocas GPe-NST-GPe y GPe-estriado-GPe con signos funcional opuesto permiten mantener un cierto control interno de la actividad de los GGBB, cuya resultante es transmitida por el GPi hacia el tálamo.



En esta nueva organización del circuito motor, el GPe ocupa una posición relevante como estructura interpuesta entre los núcleos de entrada (NST y estriado) y salida (GPi) de los GGBB, con capacidad de regulación de la actividad global del circuito motor.

2.2.4. FUNCIONES DE LAS NEURONAS DOPAMINÉRGICAS NIGROESTRIATALES.

Todavía se desconoce con precisión el papel de las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales en las funciones fisiológicas del estriado. Las funciones motoras del estriado incluyen la modulación de la impulsividad motora (inicio, velocidad, amplitud y número de movimientos), la selección del patrón más adecuado para cada situación, la regulación del tono muscular y la activación de una serie de automatismos motores necesarios para la estática, la génesis de la marcha y la expresión motora del estado emocional, además de participar en numerosas funciones no motoras (Felleman et al, 1991).

2.2.5. SISTEMAS DE MODULACIÓN.

La excitabilidad de las principales estructuras aferentes y eferentes de los GGBB está modulada por 3 sistemas: las proyecciones dopaminérgicas estriatales y extraestriatales, el complejo CM/Pf del tálamo y el núcleo pedúnculo-pontino.

MODULACIÓN DOPAMINÉRGICA. Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo ventral localizadas en la Sustancia Negra, área tegmental ventral y área retrorrubral, proyectan al estriado y al resto de núcleos de los GGBB. Las neuronas de la Sustancia Negra mantienen un tono dopaminérgico continuo en el estriado, debido a descargas tónicas de baja frecuencia, aunque también pueden descargar de manera sincrónica en brotes ante un estímulo de recompensa o anticipación (Schultz, 1998). Asimismo, como ya se ha comentado con anterioridad, la DA del estriado tiene una doble función neurotransmisora y neuromoduladora (Smith et al, 1994; Descarries et al, 1996; Gonon et al, 1997), para finalmente ser recaptada (Rodríguez et al, 2003).

En el estriado existen además las neuronas de proyección espinosas de tamaño medio, interneuronas colinérgicas y GABAérgicas. La actividad del

putamen, del resto de núcleos de los GGBB (Cossette et al, 1999) y del tálamo (Sánchez-González et al, 2005) están también modulados por inervación dopaminérgica directa de la Sustancia Negra.

Asimismo, la proyección nigro-estriatal puede actuar como un sistema de retroalimentación y control de la descarga de las neuronas dopaminérgicas (Abercrombie et al, 1998).

TÁLAMO (COMPLEJO CENTRO-MEDIANO / PARAFASCICULAR).

Los núcleos intralaminares del tálamo proyectan a los GGBB y a la corteza, estableciéndose 3 circuitos desde el complejo CM/Pf:

- Circuito CM/Pf-estriado-GPi-CM/Pf (favorece la transmisión tálamo-cortical).
- Circuito CM/Pf-NST-GPi-CM/Pf (inhibe la transmisión tálamo-cortical) (Castle et al, 2005).
- Circuitos excitadores CM/Pf-corteza-CM/Pf.

Los GGBB se retroalimentan desde el tálamo en los 2 núcleos de entrada (estriado y NST) con un efecto neto dual opuesto (facilitador e inhibidor) sobre los núcleos de salida (GPi) y la vía tálamo-cortical, y sobre el GPe. Parece que la función de este circuito está más relacionada con la modulación de ciertos aspectos del control motor como la atención y adecuación a los estímulos (Henderson et al, 2005). Por otra parte, existe una proyección directa del GPe al núcleo reticular del tálamo, estructura que modifica la excitabilidad de los núcleos motores del tálamo y que puede servir como mecanismo modulador de la actividad tálamo-cortical (Hazrati et al, 1991).

NÚCLEO PEDÚNCULO-PONTINO. El NPP recibe proyecciones desde los núcleos de salida de los GGBB (GPi/SNr), el NST y directamente de la corteza, y a su vez proyecta sobre la SNc y el NST fundamentalmente, pero también sobre el GPi, el estriado, el tálamo y la corteza, además de otros núcleos tronco-encefálicos y a la médula espinal (Pahapill et al, 2000). La implicación funcional de estas proyecciones no está bien definida en situación normal y en la EP los datos son contradictorios, por lo que su papel todavía no está del todo claro (Orieux et al, 2000).

2.2.6. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON DESDE EL PUNTO DE VISTA ANATOMO-FUNCIONAL.

La depleción dopaminérgica estriatal y la hiperactividad de los núcleos de salida de los GGBB son las 2 características básicas del estado parkinsoniano, aunque datos actuales indican que el conjunto de los GGBB debe ser entendido como una red con un circuito principal de transmisión y con varios nodos desde los que se produce una reentrada en el circuito principal. Éste tiene su origen en la corteza motora con entradas a los GGBB en el estriado y el NST, y salida a través del GPi/SNr, llegando a la corteza por la vía tálamo-cortical, cerrando así el circuito. Los nodos desde los que se produce una reentrada en el circuito principal (CM/Pf y NPP) modulan la información que la vía tálamo-cortical lleva de vuelta hasta la corteza. Además, la posición intermedia del GPe, entre los núcleos de entrada y los de salida del circuito principal con los que establece proyecciones recíprocas, permite mantener un cierto control de la actividad de los GGBB.

La DA pierde sus acciones neurotransmisora y neuromoduladora cuando se produce la denervación dopaminérgica, así como el equilibrio funcional de excitación e inhibición que la DA ejerce sobre las neuronas estriatales, pasando así a un estado anormal la modulación dopaminérgica de la vía córtico-estriatal y la actividad de las neuronas espinosas de tamaño medio e interneuronas.

Esto provoca cambios plásticos en el estriado (plasticidad sináptica) y a un desequilibrio funcional de las neuronas de proyección D1 y D2, lo que conduce a un aumento de la actividad del GPi, y a una inhibición en la vía tálamo-cortical. La DA, que también ejerce una acción discreta sobre el resto de núcleos de los GGBB y el tálamo, tendría un papel en la modulación del equilibrio de la red (Cossette et al, 1999; Galván et al, 2001; Cragg et al, 2004; Sánchez-González et al, 2005). En la EP, la pérdida dopaminérgica afecta también a las proyecciones directas al NST, GP y tálamo (Ehringer et al, 1960; Jan et al, 2000; Francois et al, 2000), y además los circuitos no motores pueden actuar en el circuito motor constituyendo otra fuente más de modulación del mismo.

En la actualidad, ya no se puede sostener la teoría de que el inicio de los efectos fisiopatológicos en el estado parkinsoniano ocurre en el estriado y el resto de cambios son su consecuencia lineal, sino que estos cambios son

debidos a una disfunción simultánea del conjunto de todos los GGBB, perdiéndose los patrones oscilatorios normales de la conducta motora y facilitando otros aberrantes.

La reposición dopaminérgica debería de hacerse mediante un sistema capaz de compensar los déficits secundarios a la denervación, ya que la administración intermitente de LD no restaura la función normal del sistema, y aunque en fases iniciales sí produce un gran beneficio motor, pronto deja de ser estable y conlleva la aparición de complicaciones motoras.

En los pacientes con EP, la administración de LD conlleva un gran aumento de la concentración de DA, que dura aproximadamente en el estriado en torno a 2-3 horas, debido a la existencia de una pérdida de los mecanismos que mantienen la homeostasis de la DA, lo que induciría una serie de cambios moleculares en genes tempranos, péptidos y proteínas estriatales, que parecen participar en cambios de excitabilidad de las neuronas espinosas de tamaño medio y en la plasticidad sináptica. El aumento de DA en el funcionamiento global de esta red propiciaría la sincronización de las descargas neuronales de los núcleos de salida, diferente a la del estado parkinsoniano pero también a la del estado normal, conduciendo a la aparición de complicaciones motoras. Por otra parte, las altas concentraciones de DA en los GGBB evitaría la aparición de mecanismos compensatorios, manteniendo al sistema alejado de la estabilidad funcional típica de la red de los GGBB.

Por tanto, el uso de tratamientos que eviten la pulsatilidad del estímulo dopaminérgico podría ayudar a recuperar un sistema fisiológicamente más estable, con menos complicaciones motoras asociadas y mejor evolución.

2.3. COMPLICACIONES MOTORAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

En los estadios iniciales de la EP, los síntomas motores relacionados con las manifestaciones cardinales de la enfermedad (temblor y bradicinesia) son los que más alarman a los pacientes y motivan la consulta médica. Estos síntomas reflejan la degeneración progresiva de las células dopaminérgicas de la Sustancia Negra (Chase et al, 1998; Bilbao et al, 2006; Caudle et al, 2007 y 2008) y responden al tratamiento de reposición dopaminérgico (Ekesbo et al, 1999; Chase et al, 2004; Coggan et al, 2005). Pero la EP no es sólo una

enfermedad por déficit dopaminérgico (López et al, 2001; Kannari et al, 2006; Gesi et al, 2000). Éste es mayoritario en la primera fase de la enfermedad pero no lo es en fases tardías. El inicio del tratamiento antiparkinsoniano en la EP idiopática incipiente va seguido de una fase de respuesta sintomática buena en casi todos los pacientes (“luna de miel”), pudiendo persistir una respuesta estable en algunos pacientes, aunque lo habitual es que con el tiempo aparezcan complicaciones motoras (Thanvi et al, 2004; Linazasoro et al, 2004 y 2008; Valkovic et al, 2008).

Los factores más directamente relacionados con el desarrollo de complicaciones motoras inducidas por el tratamiento con LD (Obeso et al, 2000; Nutt, 2001; Juri et al, 2007) son la edad de inicio de la enfermedad, el tiempo de evolución, la gravedad de la enfermedad, la dosis de LD utilizada (Schrag et al, 1998), la duración del tratamiento (Grandas et al, 1999) y la forma de administración (Olanow et al, 2004).

Los pacientes con edad de comienzo temprano (21-40 años), son más susceptibles de desarrollar complicaciones motoras tras el inicio del tratamiento con LD (Shih et al, 2007). En general, estos pacientes comienzan a desarrollar discinesias como media a los 3 años de haber iniciado el tratamiento en comparación con los pacientes que inician la enfermedad después de los 40 años, en quienes se demora entre 4 y 6 años la aparición de estas complicaciones según algunas series (Kostic et al, 1991; Lim et al, 2005).

Un extenso grado de denervación dopaminérgica en el estriado (Alexander et al, 1986; Floresco et al, 2003) constituye una condición necesaria, aunque no suficiente, para la aparición de discinesias (Boyce et al, 1990). Se ha demostrado tanto en pacientes con EP como en estudios experimentales, que las discinesias se desarrollan con mayor intensidad y menor latencia mientras mayor sea la gravedad del cuadro parkinsoniano (Metman et al, 2000; Pearce et al, 2001; Jenner et al, 2003; Kumar et al, 2003; Pavón et al, 2006).

En la EP incipiente, el efecto clínico tras una dosis de LD desaparece lentamente pudiendo detectarse incluso hasta días o semanas después. A medida que progresa la enfermedad, la duración del efecto disminuye gradualmente hasta que los pacientes comienzan a percibir un deterioro “fin de dosis” (periodo Off) y la respuesta clínica refleja en gran medida la fármaco-

cinética periférica de la LD, caracterizada por una semivida plasmática de 1,5 horas. En fases avanzadas también se pueden experimentar fluctuaciones imprevisibles, retraso del inicio del efecto e incluso el fracaso de la dosis. Todos estos fenómenos forman parte de las llamadas fluctuaciones motoras (Nutt et al, 1984; Nutt, 1987; Bravi et al, 1994; Denny et al, 1999; Lee et al, 2003; Linazasoro et al, 2004).

En cuanto a las discinesias, son movimientos involuntarios hiperkinéticos que se pueden producir en cualquier fase durante el ciclo motor en pacientes con fluctuaciones, aparecen durante los picos de concentración plasmática y suelen mantenerse durante todo el efecto del fármaco (discinesias de pico de dosis) (Blanchet et al, 1996). Pueden presentarse como movimientos voluntarios oro-faciales, corea, discinesias balísticas, estereotípicas y distónicas y a veces suponen una causa fundamental de discapacidad en la EP avanzada, aunque suelen ser bien toleradas por los pacientes, prefiriéndolas a los molestos periodos Off. Las discinesias pueden ser predominantes al principio y al final de un efecto de dosis (discinesias difásicas, que a menudo son estereotípicas o balísticas), o bien pueden presentarse en el periodo Off (discinesias del periodo Off, que suelen ser distónicas).

El tratamiento actual de la EP se basa en la utilización de fármacos que intentan compensar el déficit dopaminérgico nigro-estriatal (Encarnación et al, 2008). En las etapas tempranas de la enfermedad, la LD alivia los síntomas y signos en gran medida, constituyendo el tratamiento más eficaz. Con el uso prolongado del fármaco aparecen las complicaciones motoras, que generan la mayor limitación de la terapia sustitutiva (Calon et al, 2000), haciéndose más prevalentes tras los primeros 5 años de tratamiento (Jenner et al, 2004; Obeso et al, 2004).

El mecanismo que subyace al origen de las discinesias inducidas por LD no está totalmente esclarecido (Pearce et al, 1995; Onofrj et al, 1998; Bedard et al, 1999; Rascol, 1999; Smith, 2003; Rajput et al, 2004; Guigoni et al, 2005; Cenci, 2007; Lee et al, 2008; Nicholas et al, 2008), aunque se ha relacionado con el proceso de muerte neuronal progresiva que acontece en la SNc y su consiguiente déficit dopaminérgico; y el mecanismo de acción de los fármacos dopaminérgicos asociados a cambios mal adaptativos producidos por éstos en las terminales postsinápticas de las neuronas nigro-estriatales (Olanow et al,

2004; Widnell, 2005). De este modo, la pérdida de las terminales dopaminérgicas presinápticas impide la recaptación de DA, pudiendo prolongar y potenciar la acción sináptica de la LD formada por LD exógena (De la Fuente-Fernández et al, 2004).

Existe cierta dificultad para conocer la farmacocinética central de la LD en humanos, por lo que se han llevado a cabo estudios mediante PET con Racloprida (RC) como ligando (Antonini et al, 1994), que se une de forma preferente a los Rcp D2 (Pavese et al, 2006), y ha podido establecerse en base a estos estudios una correlación inversa entre la reducción de la captación de RC y la concentración de DA en el espacio sináptico. Mediante esta técnica se ha demostrado que en los pacientes parkinsonianos con fluctuaciones y discinesias se produce una liberación más rápida de la DA desde los terminales sinápticos que en aquellos que no las presentan, y también desaparece antes del espacio sináptico que en aquellos pacientes que no tienen fluctuaciones motoras (De la Fuente-Fernández et al, 2007).

Recientemente, se ha observado un fenómeno similar en el estriado ventral de pacientes que desarrollan un síndrome de desregulación dopaminérgica tras varios años de tratamiento dopaminérgico, objetivando una reducción de la captación de RC en el estriado ventral mayor en los sujetos que desarrollaron este síndrome tras la administración de LD (Evans et al, 2006; Borg et al, 2008).

Todos estos resultados indican que la administración de LD de forma pulsátil se traduce en una liberación/recaptación anormal de DA, tanto en el caudado/putamen, como en el estriado ventral, que sería responsable de la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias, y de un síndrome de desregulación dopaminérgico (Borg et al, 2008).

También se ha postulado una hipersensibilidad de Rcp dopaminérgicos postsinápticos inducida por la denervación, que conllevaría un aumento en el número, una variación en la afinidad de los Rcp o un aumento en el proceso de transducción posreceptorial (Aubert et al, 2005), activando cascadas moleculares que incluyen la activación de kinasas dependientes de AMPc, fosforilación de Rcp NMDA al GLU, y otras proteínas relacionadas con Rcp dopaminérgicos, así como la inducción de genes de respuesta rápida y modificaciones en la expresión de neuropéptidos estriatales (Lee et al, 2000;

Picconi et al, 2003). Todos estos efectos combinados producen alteraciones en el patrón de descarga de las neuronas que forman parte de los circuitos que conectan los ganglios basales-tálamo-corteza, trayendo como consecuencia la aparición de movimientos involuntarios anormales (Gotees et al, 2008).

Varios estudios han demostrado que la administración pulsátil de LD favorece la aparición de DS (Nutt, 1990; Jenner, 2000; Jankovic et al, 2005). Las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de LD tiene un impacto directo sobre las neuronas estriatales, trayendo como consecuencia que los Rcp dopaminérgicos se vean expuestos alternativamente a niveles altos y bajos de DA.

Tanto la LD como los Agonistas Dopaminérgicos no inducen discinesias en pacientes que no han sido tratados previamente con medicaciones dopaminérgicas (Schrag et al, 2000; Kumar et al, 2005; Linazasoro, 2005). El proceso por el cual el cerebro se sensibiliza con cada dosis administrada de terapia dopaminérgica modifica la respuesta al tratamiento dopaminérgico subsecuente. Esto es lo que denominamos “priming” (Steiger, 2008). De este modo, con el tratamiento reiterado a lo largo del tiempo, la estimulación dopaminérgica incita cada vez más a la aparición de discinesias y, en caso de que estas ya se hayan establecido, a que se incremente su severidad. El proceso de “priming”, responsable de la evolución de las discinesias a lo largo del tiempo se ha asociado con cambios en los Rcp de DA y otros neurotransmisores. Después del “priming”, el desarrollo de las discinesias dependerá de la administración pulsátil de LD (u otros fármacos de acción dopaminérgica de corta duración), y del grado de denervación dopaminérgica del estriado. De este modo, las discinesias probablemente se generan por un aumento persistente de la respuesta de las neuronas espinosas de tamaño medio del estriado ante el estímulo dopaminérgico. Esto sería una secuela de la deplección dopaminérgica en asociación con la sobreexpresión de componentes específicos de la maquinaria de transducción de la señal. Si esta situación se prolonga puede llevar al desarrollo de cambios en la expresión génica, que afectarían ya de forma permanente al funcionamiento de las neuronas espinosas de tamaño medio estriatales.

Aunque hay autores que han postulado que esa estimulación fásica de la LD, causante de las complicaciones motoras, podría ser también la

responsable de la superioridad de la LD frente a los Agonistas Dopaminérgicos (Jenner et al, 2003; Mercuri et al, 2005).

Existen varios mecanismos implicados en la génesis de las complicaciones motoras: los fármaco-cinéticos periféricos, los fármaco-cinéticos centrales y los fármaco-dinámicos.

MECANISMOS FÁRMACO-CINÉTICOS PERIFÉRICOS. Cambios en la absorción gastrointestinal de LD y competencia de la LD con los aminoácidos aromáticos de la dieta por el mismo transportador en el paso de la BHE, constituyen no un factor desencadenante sino más bien un factor agravante de las complicaciones motoras en estados avanzados de la enfermedad, en que los pequeños cambios en las concentraciones plasmáticas de LD o en la entrada de ésta al cerebro pueden modificar la biodisponibilidad de la DA.

MECANISMOS FÁRMACO-CINÉTICOS CENTRALES. Los mecanismo farmacocinéticas centrales están en relación con la velocidad de síntesis de la DA a partir de la LD, el acceso de la DA a sus Rcp y la velocidad de inactivación de ésta a través de su metabolismo y los mecanismos de recaptura (Rodríguez-Oroz et al, 2002). En los estadios tempranos de la enfermedad, el cerebro aún conserva suficiente reserva dopaminérgica (20-30%) como para compensar las fluctuaciones en la estimulación ejercida por medicamentos dopaminérgicos administrados exógenamente, y permitir que la LD se libere de manera controlada. Con el avance de la EP, el estriado depende cada vez más de la LD exógena, y la reducción del número de terminales dopaminérgicos dificulta el almacenamiento de la DA una vez sintetizada, ocasionando incrementos bruscos y poco duraderos en las concentraciones de DA estriatales después de la administración de cada dosis de LD.

Este concepto conocido como “hipótesis del almacenamiento” es la explicación más aceptada para el origen de las fluctuaciones motoras simples (Mouradian et al, 1987).

La aparición de las discinesias está más relacionada con la sobreestimulación de los Rcp dopaminérgicos estriatales tras la liberación de cantidades de DA superiores a las normales.

Además de la LD, el uso de otros Agonistas Dopaminérgicos administrados de forma fásica pueden provocar o aumentar las discinesias cuando se combinan con LD (Korczyn et al, 1999), de este modo, las

discinesias en la EP no son un fenómeno exclusivo de un solo fármaco, estando implicados mecanismos fármaco-dinámicos complejos en su aparición.

MECANISMOS FÁRMACO-DINÁMICOS. Los mecanismos fármaco-dinámicos engloban una serie de respuestas moleculares y electrofisiológicas que se producen a nivel postsináptico nigro-estriatal a consecuencia de la estimulación dopaminérgica.

En varios estudios experimentales con animales se ha demostrado que el desarrollo de discinesias se acompaña de un incremento en la expresión de fosB/ Δ fosB, una sobreexpresión de la proteína Δ fosB (Valastro et al, 2007) y un aumento en la expresión del ARNm de precursores opioides en las neuronas del cuerpo estriado (Brotchie, 2000), así como de la proencefalina (Hallet et al, 2007) en autopsias de pacientes parkinsonianos tratados crónicamente con LD (Nisbet et al, 1995).

La hipersensibilidad a la DA inducida por la denervación ha sido reconocida como el mecanismo más probable de origen de las discinesias, de este modo, una vez que la DA se ha unido con el Rcp, ocurrirían cambios en los mecanismos de señalización intracelular que pueden alterar la respuesta de las neuronas de proyección del cuerpo estriado a la LD. Estudios genotípicos en pacientes con EP tratados con LD (con y sin discinesias) han evidenciado factores genéticos vinculados con polimorfismos localizados en el gen que codifica el Rcp D2 (Zappia et al, 2005). Además del efecto de los Rcp dopaminérgicos sobre las neuronas de proyección del cuerpo estriado, también ejercen una función reguladora de la liberación de GLU en las terminales córtico-estriales (Bamford et al, 2004).

Aunque en un principio se consideraba que los Rcp D1 estaban más comprometidos en la inducción de discinesias (Falardeau et al, 1988), estudios posteriores han demostrado que la aparición de éstas no depende probablemente de la estimulación de un único tipo de Rcp dopaminérgico.

Hay evidencias de un incremento en la expresión de Rcp D3 en estriado de monos discinéticos (Bezard et al, 2005), y cambios en la fosforilación de Rcp glutamatérgicos de tipo NMDA (Granado et al, 2007) que incrementan su sensibilidad, lo que apoyaría una participación glutamatérgica en la fisiopatología de las discinesias (Rodríguez et al, 2003).

2.3.1 REPOSICIÓN DOPAMINÉRGICA ESTRIATAL.

ESTIMULACIÓN DOPAMINÉRGICA CONTINUA: La hipótesis de que la estimulación dopaminérgica continua es la mejor opción de tratamiento farmacológico para los pacientes con EP está avalada por la desaparición de las complicaciones motoras cuando se realizan infusiones intravenosas de LD o Agonistas Dopaminérgicos por vía subcutánea en pacientes con EP y fluctuaciones motoras, y también por la menor incidencia de estas complicaciones motoras en pacientes de novo tratados con Agonistas Dopaminérgicos de vida media mayor que la LD (Manson et al, 2002). Así, cuanto más estables son los niveles de LD, también lo serán los niveles de DA central y la reposición dopaminérgica será menos fluctuante y más fisiológica (Schrag et al, 2002; Martignoni et al, 2003; Melamed et al, 2007).

La administración oral en varias dosis diarias de LD produce oscilaciones de los niveles plasmáticos que se correlacionan con la situación clínica, de forma que los niveles elevados de LD se corresponden con una situación clínica de buena movilidad (periodos On) y los niveles plasmáticos bajos con periodos de bloqueo motor (periodos Off).

Estas oscilaciones de los niveles plasmáticos de LD no se eliminan cuando se utilizan dosis más pequeñas de LD a intervalos de tiempo menores, ni tampoco utilizando preparados de LD de liberación retardada, pero sí se ha visto que la administración intrayeyunal de LD mediante SNG o de duodopa mediante sonda de gastrostomía (Samanta et al, 2007), producen unos niveles plasmáticos de LD más estables, similares a los observados en pacientes que han recibido LD por vía intravenosa (Nilsson et al, 2001).

Estos estudios han permitido esclarecer que la estabilización en los niveles plasmáticos de LD conllevan una práctica desaparición de las fluctuaciones motoras y las discinesias, sugiriendo que el mantenimiento de unos niveles plasmáticos estables de LD aseguran una respuesta farmacológica también estable (Stocchi et al, 2006).

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA: La ECP del NST ha demostrado ser un tratamiento eficaz para reducir las fluctuaciones motoras y las discinesias de pacientes con EP, aunque se desconoce el mecanismo exacto por el cual la ECP mejora los sistemas motores y disminuye las complicaciones motoras.

En un estudio reciente se ha demostrado que las oscilaciones de DA sináptica se reducen tras la ECP del NST, atribuyendo este fenómeno a un restablecimiento del control presináptico de DA producido por la estimulación bilateral del NST, lo que conllevaría que la ECP no sólo disminuye las complicaciones motoras, sino que también produce una liberación de DA más continua y más fisiológica, aunque hay que tener en cuenta que tras la ECP también se modifica la pauta de los fármacos que el paciente recibe (Nimura et al, 2005).

Otras aproximaciones terapéuticas más esperanzadoras serían la posibilidad de poder realizar una reposición más fisiológica de DA con trasplantes estriatales de células productoras de DA (Piccini et al, 2005) o la utilización de vectores virales (Bankiewicz et al, 2006).

PARTE EMPÍRICA

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El presente trabajo persigue los siguientes objetivos:

- Describir las características de la EP a largo plazo, estudiando la evolución natural de la enfermedad, y su comportamiento en función del tratamiento recibido al inicio.
- Valorar la influencia del tratamiento inicial en el origen y desarrollo de las diferentes complicaciones, tanto motoras (discinesias, fluctuaciones motoras, bloqueos de la marcha y pérdida de reflejos posturales), como no motoras (deterioro cognitivo), a medio y largo plazo.
- Valorar la influencia de otros factores, como la edad o el sexo, en la aparición de las diferentes complicaciones a medio y largo plazo.

Se pretenden evaluar las siguientes hipótesis:

- PRIMERA HIPÓTESIS: El tratamiento actual de la EP es eficaz desde el punto de vista sintomático, mejorando inicialmente, y, posteriormente estabilizando el deterioro clínico durante los primeros años de evolución, pero no modifica la evolución natural de la enfermedad a largo plazo.
- SEGUNDA HIPÓTESIS: En los pacientes con EP, el tratamiento recibido de forma inicial (LD versus otros fármacos) influye en la aparición de las complicaciones motoras a medio plazo, pero no en las complicaciones más tardías.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO. SUJETOS.

Desde 1992, y hasta el año 2002, se realizó un seguimiento de forma prospectiva durante 10 años, en régimen abierto y condiciones naturalísticas, de un grupo de 64 pacientes, de los que se recogieron datos clínicos y epidemiológicos en nuestro centro (Fundación Jiménez Díaz).

Se incluyó a aquellos pacientes con criterios clínicos establecidos de EP de novo, según el Banco de cerebros de Londres, que no habían recibido tratamiento previamente (ni LD ni otros tratamientos), y que tras el tratamiento inicial, presentaron una respuesta positiva y sostenida a la medicación.

Todos los pacientes superaban los 32 años de edad y necesitaban tratamiento antiparkinsoniano, por lo que, tras la primera visita, todos comenzaron a recibir, o bien LD, o bien otros fármacos antiparkinsonianos, incluyendo Agonistas Dopaminérgicos, Amantadina, IMAO, ICOMT, o cualquier combinación entre ellos.

Los 64 pacientes fueron seguidos durante 5 años, 42 pacientes de ellos fueron seguidos durante 7 años, y 38 pacientes durante 10 años.

Los pacientes son evaluados cada 6 meses y se recogen escalas de valoración clínicas (UPDRS total y motora) y la presencia de complicaciones motoras y no motoras.

Se excluyó del análisis a aquellos pacientes que desarrollaron datos atípicos de parkinsonismo durante el seguimiento, entre ellos, pérdida precoz y severa de reflejos posturales, alteración de la mirada supranuclear, demencia durante los 2 primeros años de evolución y síntomas autonómicos significativos. En algunos pacientes no se pudo seguir la evolución hasta los 10 años, es el caso de los pacientes que se sometieron a estimulación del NST, los que comenzaron a recibir tratamiento con infusión subcutánea de apomorfina, dejaron de acudir a las revisiones, o fallecieron durante el transcurso del estudio. Durante el transcurso del estudio se permitió utilizar todos los fármacos antiparkinsonianos aprobados, y el Neurólogo fue libre de tratar a los pacientes según su propio criterio clínico, en función de las necesidades de cada paciente.

El protocolo fue aprobado por el comité ético de nuestro centro.

4.2. EVALUACIONES Y VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Estos pacientes fueron evaluados en condiciones basales sin tratamiento antiparkinsoniano en la primera visita, y fueron evaluados cada 6 meses a partir de entonces, siempre por el mismo neurólogo.

La evaluación del deterioro clínico supuso la valoración de los cambios experimentados con respecto al inicio en las puntuaciones de la UPDRS basal, con las del 1er, 3er, 5º, 7º y 10º año. Las principales variables de interés fueron los cambios, desde el inicio hasta la última visita, en la puntuación tanto motora como total de la UPDRS, escala a la que fueron sometidos todos los pacientes del estudio en cada una de las visitas realizadas.

Se definió como evolución favorable aquella en la que las valoraciones de las escalas UPDRS motora y total (al 5º, 7º y 10º año) era menor o sólo superaba en 3 puntos a la valoración basal

En cada consulta se interrogó a cada paciente sobre el desarrollo de las diferentes complicaciones motoras y no motoras, tal y como se definen a continuación, y se buscó su presencia durante la visita.

Las complicaciones se definieron como:

Complicaciones motoras no axiales:

- Discinesias en relación con medicación, incluyendo discinesias On y Off,
- Fluctuaciones motoras, definidas como empeoramiento evidente de la movilidad que guarda una relación estrecha con las tomas de medicación, incluyendo fenómeno de Wearing Off,

Complicaciones motoras axiales:

- Trastorno de la marcha, incluyendo bloqueos de la marcha y fenómeno de festinación,
- Pérdida significativa de los reflejos posturales que interfieren con la función.

Complicaciones no motoras:

- Deterioro cognitivo y demencia, definidas por los criterios del DSM-IV y los ítems de la parte I de la escala UPDRS.

El plan de trabajo incluyó la recogida, síntesis y análisis de este material de trabajo.

4.3. PARÁMETROS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.

Se determinaron aquellas variables que se estimaron relevantes para la realización del trabajo, y que podrían guardar relación o influir tanto en el inicio como en la evolución de la enfermedad.

De todos los sujetos se obtuvieron los datos siguientes:

- Edad: se recogió la edad en el momento del diagnóstico de cada paciente por separado, y posteriormente se establecieron 2 grupos para el análisis estadístico: mayor o igual de 60 años, o bien, menores de 60 años
- Sexo: Varón y mujer.
- Antecedentes familiares: se recogió para cada paciente la presencia de antecedentes de EP, temblor esencial, o ninguno de los anteriores.
- Los síntomas de debut de la enfermedad (temblor, rigidez, bradicinesia y dolor).

4.4. ESCALAS CLÍNICAS.

La Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), es la escala de valoración clínica internacional de referencia para esta enfermedad. Combina evaluaciones del deterioro y la discapacidad y es, en la actualidad, la escala más empleada en los estudios clínicos.

Está dividida en 4 partes:

- Parte I: Funciones corticales, con 4 ítems.
- Parte II: Actividades de la vida diaria; con 13 ítems.
- Parte III: Valoración motora objetiva, con 14 ítems.
- Parte IV: Complicaciones de la terapia, con 15 ítems.

Cada ítem se valora con un sistema de 5 puntos, en el que el 0 corresponde a la normalidad y, en el que el 4 representa una alteración grave.

De este modo, la parte motora puede presentar un intervalo de valores entre 0 y 96, y, el valor de la UPDRS de las partes I, II y III en conjunto, que es lo que se considera como UPDRS total, puede oscilar entre 0 y 164 puntos.

En cuanto a los inconvenientes que podemos encontrar al evaluar la progresión de la EP con escalas de valoración clínica, como la UPDRS, el hecho de ser una escala subjetiva, dependiente del evaluador, no lineal y que considera múltiples aspectos del trastorno serán datos a tener en cuenta

(Martínez Martín et al, 1994; Richards et al, 1994; Siderowf et al, 2002). En el Anexo se ha adjuntado la escala UPDRS.

4.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.

Los resultados de las diferentes variables del estudio fueron recopilados en una base de datos del programa Excel para PC.

Se realizó un análisis descriptivo de los parámetros demográficos y clínicos de cada paciente (sexo, edad, antecedentes familiares y síntomas de inicio). Para las variables cuantitativas se estudió la media, la mediana, desviación estándar y el rango.

Para evaluar la normalidad de las variables continuas se aplicó el test o prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para evaluar el grado de deterioro clínico se empleó la escala UPDRS. Se realizó un análisis global del total de la muestra de los valores, tanto de la UPDRS motora como total, y estratificado en función del tratamiento recibido al inicio (LD versus No-LD), por grupos de edad (<60 años y ≥ 60 años), y por sexo (varones versus mujeres). Para el análisis estratificado en función de estas variables cuantitativas se utilizó la prueba T-Student.

Para estudiar la correlación entre las variables demográficas (sexo, edad) y clínicos (antecedentes familiares y síntomas de inicio), y el deterioro clínico (UPDRS motora y total) y las diferentes complicaciones motoras y no motoras (discinesias, fluctuaciones motoras, bloqueos de la marcha, pérdida de reflejos posturales y deterioro cognitivo) en los diferentes años de seguimiento (basal, 1º, 3º, 5º, 7º y 10º años), se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, y, cuando fue necesario, el test exacto de Fisher.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron empleando pruebas bilaterales de un nivel de significación del 5% con intervalo de confianza del 95%. Cualquier prueba que produjera un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Se analizó la evolución de 38 pacientes a lo largo de 10 años, de 42 pacientes a lo largo de 7 años y de 64 pacientes a lo largo de 5 años. Del total, 38 eran varones (el 59,4%) y 26 eran mujeres (el 40,6%), como se muestra en el Gráfico 1.

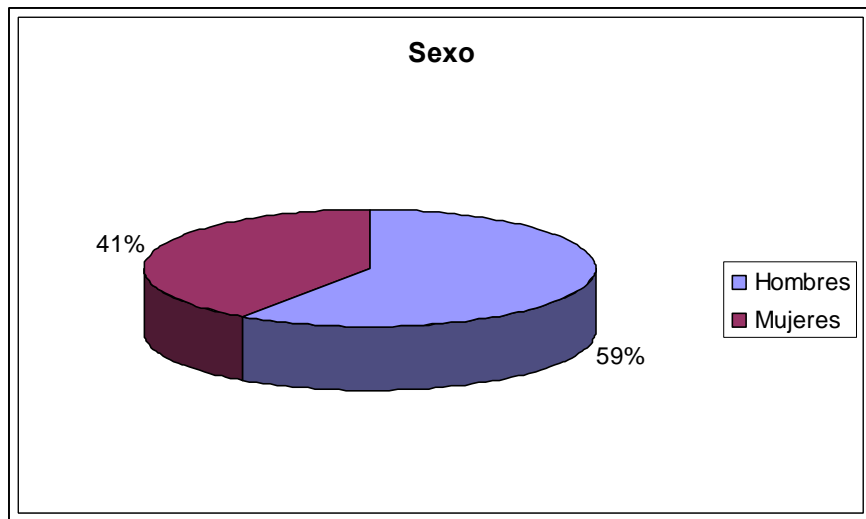


Gráfico 1 - Distribución por sexo.

El 42,2% del total de los 64 pacientes (27 de 64) tenían menos de 60 años, con una media de $50,89 \pm 7,07$ años; y el 57,8% (37 de 64) superaban o igualaban dicha edad, con una media de $68,97 \pm 5,54$ años, siendo estos dos grupos significativamente diferentes entre sí ($p=0,000$). La edad media de diagnóstico estaba en 61,34 años ($61,34 \pm 10,92$), teniendo el menor de ellos 32 años y el mayor de todos 79 años (Gráfica 2).

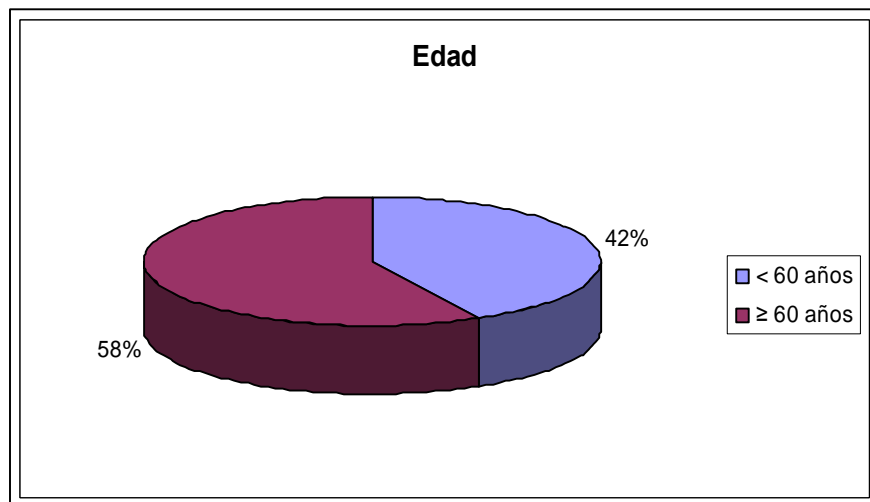


Gráfico 2 – Distribución por edad.

De nuestra cohorte de pacientes, el 18,8% (12 de 64) contaba con antecedentes familiares (AF) de temblor esencial (TE), y el 23,4% (15 de 64) con AF de EP. El 57,8% (37 de 64) no tenía AF de dichos trastornos del movimiento (Gráfico 3).

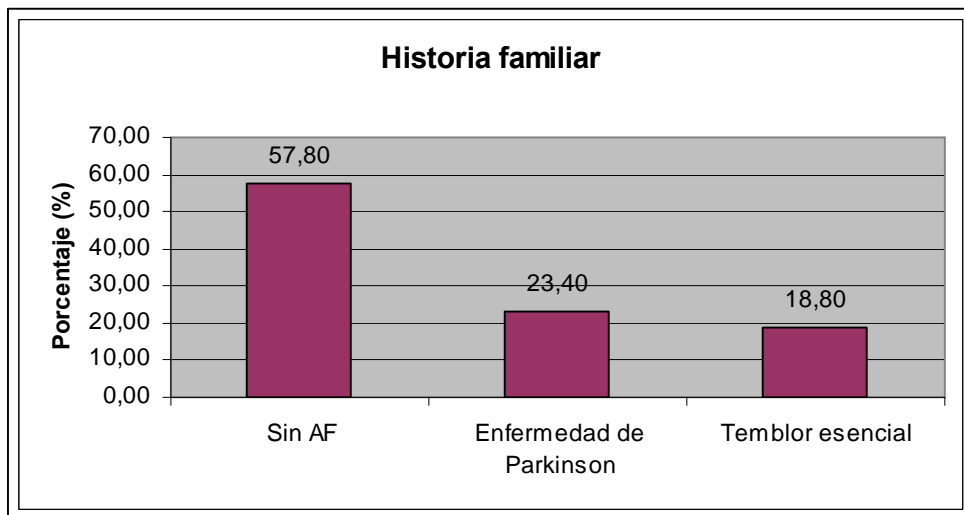


Gráfico 3 – Antecedentes familiares.

En cuanto a los síntomas de inicio, 46 de cada 64 pacientes (71,9%) debutaron con temblor, 49 de 64 (76,6%) con rigidez, 56 de 64 (87,5%) con bradicinesia y 11 de 64 (17,2%) con dolor (Gráfico 4).

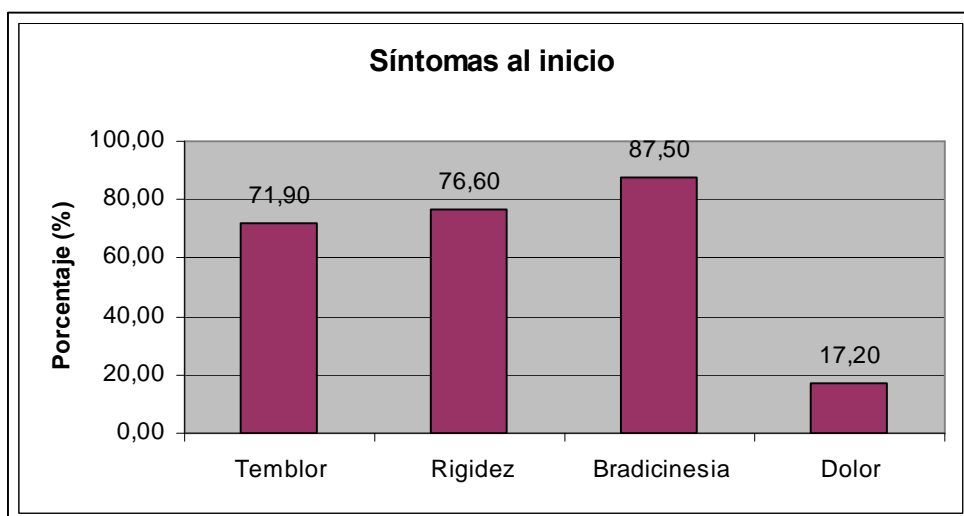


Gráfico 4 – Síntomas al inicio.

El tratamiento inicial incluyó LD en 43 de 64 pacientes (67,2%). Los otros 21 pacientes (el 32,8%) recibieron otros fármacos diferentes a la LD (Gráfico 5).

De esos 43 pacientes que comenzaron a recibir tratamiento con LD de forma inicial, se vio que en su mayoría presentaban unos valores de UPDRS ($30,18 \pm 15,24$) superiores a los del grupo en el que se comenzaron a utilizar otros fármacos ($23,40 \pm 11,89$). De este modo, a los pacientes en peor situación basal se les asignó tratamiento con LD al inicio con más frecuencia que a los pacientes que presentaban puntuaciones basales menores. La diferencia hallada entre ambos grupos, aunque cerca de la significación estadística, no llega a alcanzarla ($p=0,057$).

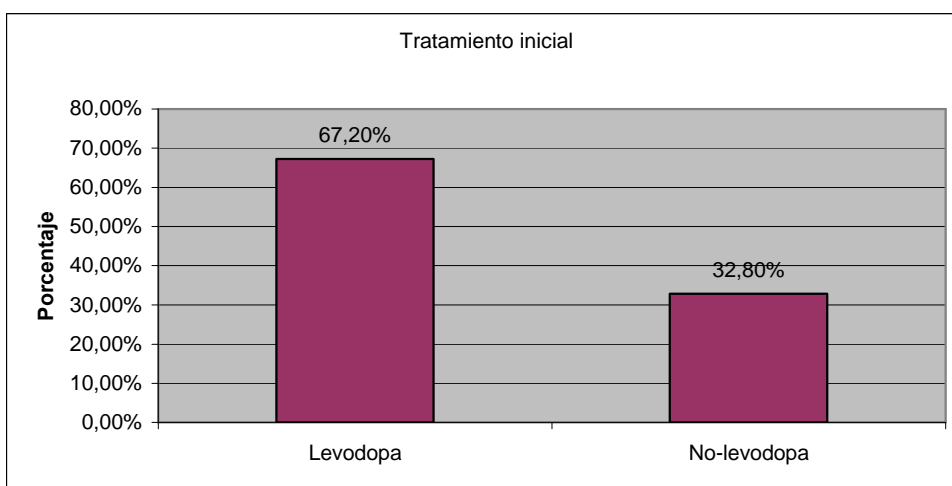


Gráfico 5 – Tratamiento inicial.

A los 3 años, 59 de 64 pacientes recibían LD (el 92,1%), y el 94,9% de los que recibían LD al 3er año también recibía algún otro fármaco en combinación con ésta. A los 5 años, el 100% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con LD, y la gran mayoría también tomaban algún otro fármaco (el 92,1% de ellos), al igual que a los 7 años y a los 10 años (Gráfico 6).

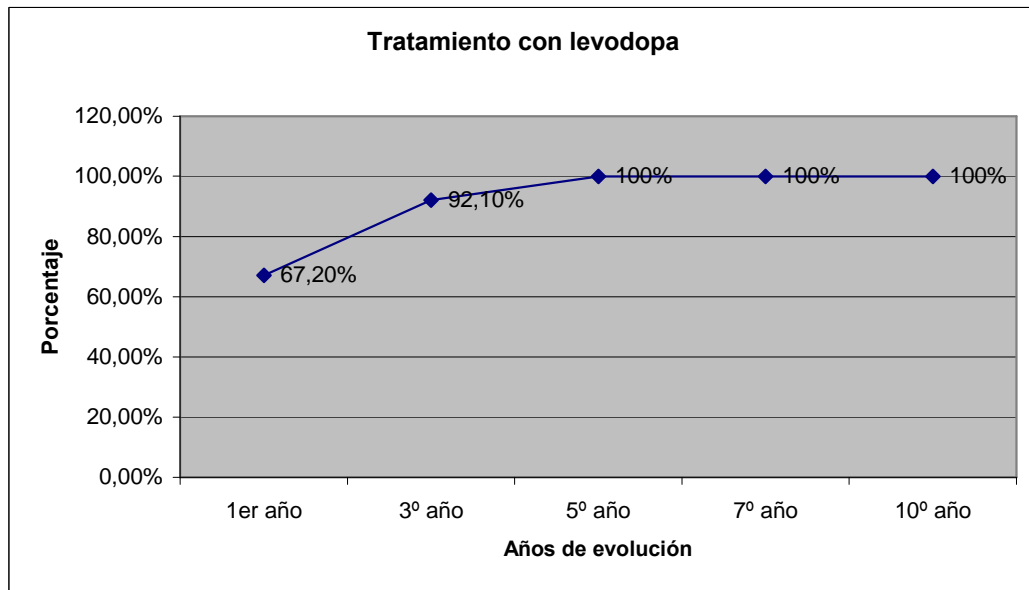


Gráfico 6 – Tratamiento recibido.

La edad media de comienzo de los que se trataron inicialmente con LD fue de $60,05 \pm 11,35$ años, discretamente más jóvenes que los pacientes que comenzaron a recibir tratamiento con otros fármacos, que fue de $64,00 \pm 9,70$ años (Gráfico 7), aunque esta diferencia no llega a ser significativa entre ambos grupos ($p=0,15$).

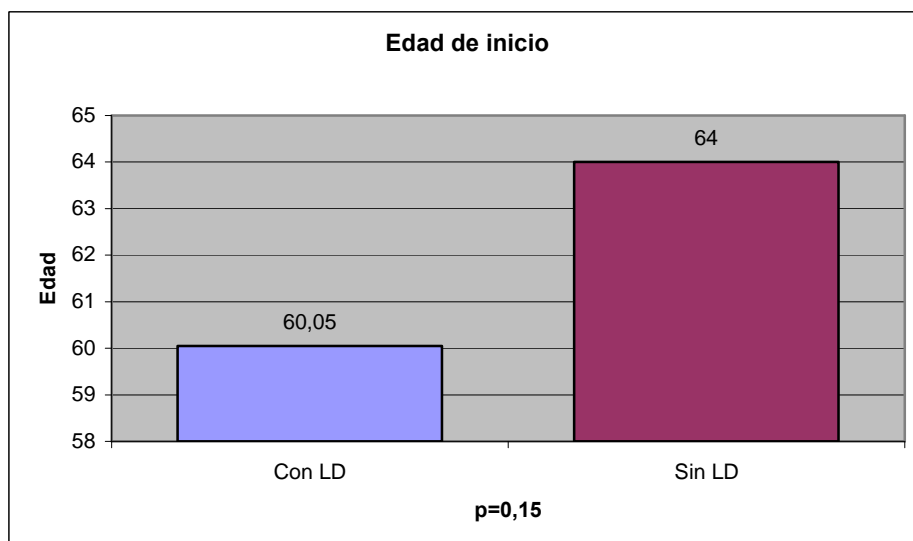


Gráfico 7– Edad de inicio en función del tratamiento inicial.

La edad media de comienzo de los varones fue de $59,18 \pm 10,67$ años, discretamente más jóvenes que las mujeres, en las que fue de $64,50 \pm 10,70$ años (Gráfico 8), aunque esta diferencia no llega a ser significativa entre ambos grupos ($p=0,056$).

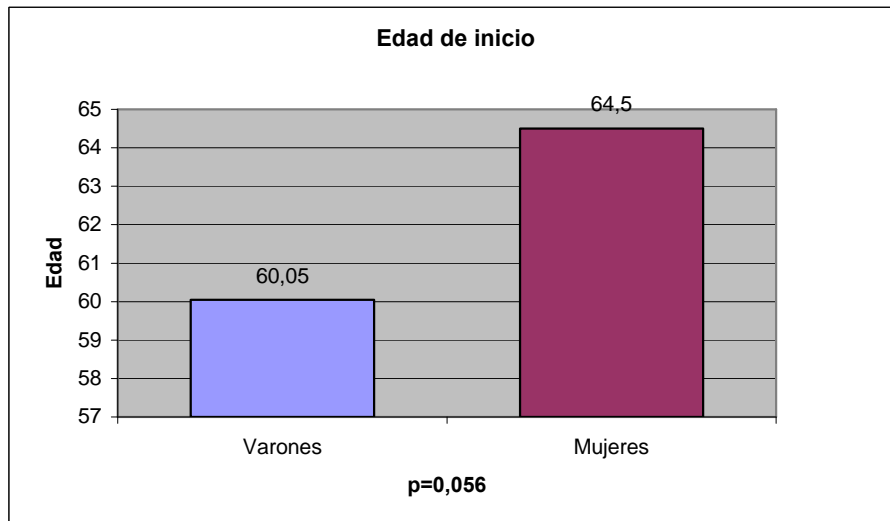


Gráfico 8 – Edad de inicio en función del sexo.

Se estudió si existían diferencias significativas para los antecedentes familiares y los síntomas de inicio en función del sexo (hombres y mujeres) y de la edad (<60 años y ≥ 60 años).

No se observaron diferencias significativas para ninguno de los subgrupos estudiados ($p>0,05$) en función del sexo.

Por el contrario, se encontraron diferencias significativas en función de la edad para el temblor (el 91,9% de los pacientes \geq de 60 años presentaba temblor al inicio frente al 44,4% de los pacientes <60 años, con una $p=0,000$), para la rigidez (67,6% de los \geq de 60 años frente a un 88,9% de los menores de esa edad, con una $p=0,043$), y finalmente, también se encontraron diferencias significativas en función de la edad para el dolor, presente en el 5,4% de los \geq de 60 años, frente a un 33,3% de los <60 años ($p=0,05$) (Gráfico 9).

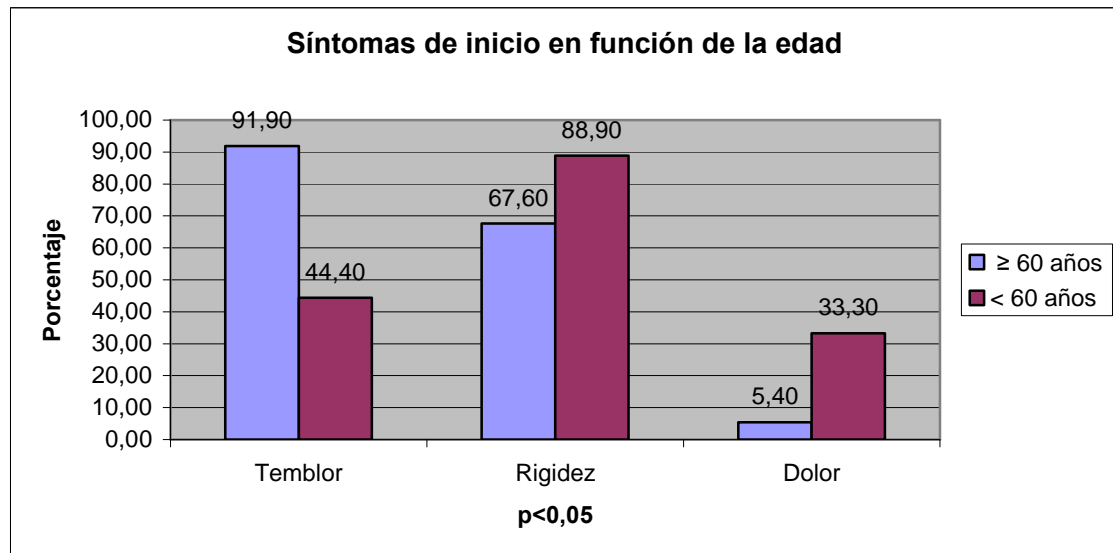


Gráfico 9 – Síntomas de inicio en función de la edad.

No se observaron diferencias significativas en función de la edad para la bradicinesia ($p>0,05$).

5.2. EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD.

La escala unificada para la valoración de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) se pasó a todos los pacientes del estudio en todas las visitas realizadas, y se recogieron los datos de la UPDRS motora y total basales, del 1er año, 3er año, 5º año, 7º año y 10º año de evolución (Tabla 1).

	UPDRS TOTAL	UPDRS MOTORA
Basal	26,21±15,53	17,67±11,26
1º año	20,27±10,56	13,34±8,43
3º año	23,46±10,87	15,27±8,97
5º año	29,30±11,47	19,03±8,10
7º año	35,94±13,80	23,32±10,16
10º año	43,69±14,02	27,46±10,32

Tabla 1 –Valores medios de la UPDRS total y motora durante 10 años de seguimiento.

La discapacidad cuantificada por la UPDRS total mostraba un valor basal medio de 26,21 y una UPDRS motora de 17,67 para la población estudiada. Tras el primer año de tratamiento se observaba una disminución

acusada (20,27 y 13,34, respectivamente), y posteriormente, en el 3º, 5º, 7º año, tras haber vuelto a los niveles basales, se producía un empeoramiento manifiesto y sostenido del nivel de discapacidad hasta alcanzar los valores máximos tanto de la UPDRS motora como de la total en el 10º año (Gráfico 10).

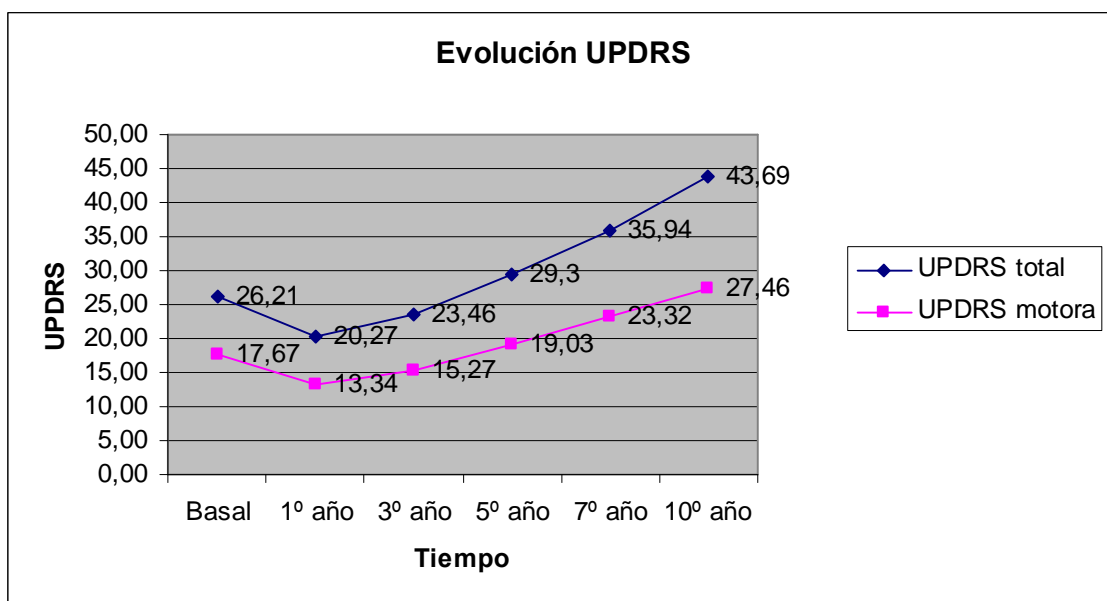


Gráfico 10 – Evolución UPDRS total y motora.

Se estudió si existían diferencias en cuanto al deterioro clínico, medido por la UPDRS motora y total, en función del sexo (hombres y mujeres), de la edad (<60 años y ≥60 años) y del tratamiento recibido al inicio (LD versus No-LD).

Se observó que no había diferencias significativas en función del sexo para las distintas valoraciones de la UPDRS, con una significación de $p > 0,05$.

En cuanto a la edad, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en la UPDRS para los 2 subgrupos estudiados (≥ de 60 años y < de 60 años) desde la valoración basal, 1er año, 3er año, 5º año y hasta el 7º año ($p < 0,05$), no encontrando diferencias para el 10º año de evolución ($p > 0,05$) (Tabla 2).

	UPDRS TOTAL	UPDRS MOTORA
Basal	26,21±15,53	17,67±11,26
< 60 años	22,92±10,11	15,05±7,93
≥ 60 años	31,63±16,16	21,67±11,65
1º año	20,27±10,56	13,34±8,43
< 60 años	18,33±8,95	11,57±6,56
≥ 60 años	25,60±11,54	18,10±9,41
3º año	23,46±10,87	15,27±8,97
< 60 años	21,75±10,09	13,33±7,14
≥ 60 años	29,17±12,42	19,90±9,75
5º año	29,30±11,47	19,03±8,10
< 60 años	28,33±13,79	18,09±8,88
≥ 60 años	35,14±13,34	23,28±9,32
7º año	35,94±13,80	23,32±10,16
< 60 años	31,26±14,82	19,89±10,68
≥ 60 años	41,15±11,06	27,06±8,31
10º año	43,69±14,02	27,46±10,32
< 60 años	39,16±16,83	24,13±12,12
≥ 60 años	47,77±9,61	30,45±7,50

Tabla 2 – Valores medios de la UPDRS durante 10 años de seguimiento en función de la edad (≥60 años ó <60 años).

De este modo, los pacientes más jóvenes presentan unos valores de UPDRS motora y total significativamente inferiores a los pacientes de mayor edad, a medio plazo. Este hecho se observó tanto para los valores de UPDRS motora como para los valores de la UPDRS total (Gráfico 11).

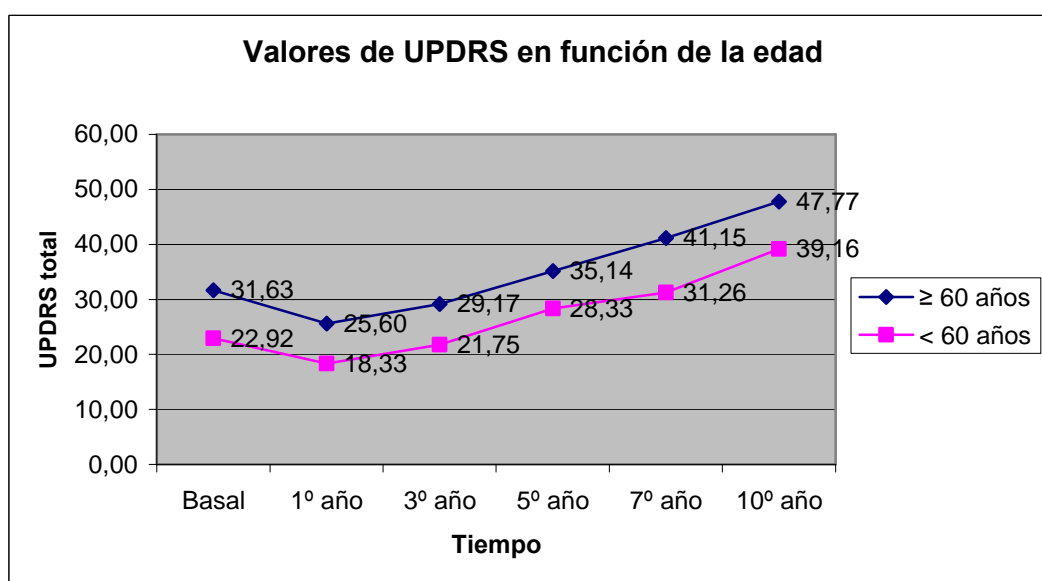


Gráfico 11 – Valores de UPDRS total en función de la edad (≥ de 60 años y < de 60 años).

Los valores medios de la UPDRS total y motora basal, del 1er, 3º, 5º, 7º y 10º año (junto con su desviación típica) se subdividieron en función de los que habían recibido tratamiento con LD desde el inicio y los que no. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

	UPDRS TOTAL	UPDRS MOTORA
Basal	26,21±15,53	17,67±11,26
Con LD	30,18±15,24	20,31±11,27
Sin LD	23,40±11,89	15,95±8,95
1º año	20,27±10,56	13,34±8,43
Con LD	23,62±11,91	16,25±9,70
Sin LD	20,31±8,91	13,50±6,77
3º año	23,46±10,87	15,27±8,97
Con LD	27,17±12,55	17,77±9,83
Sin LD	23,73±10,65	15,81±8,09
5º año	29,30±11,47	19,03±8,10
Con LD	33,25±13,96	21,86±9,73
Sin LD	30,26±13,72	19,52±8,79
7º año	35,94±13,80	23,32±10,16
Con LD	36,98±15,06	23,66±11,14
Sin LD	36,07±10,83	24,14±7,61
10º año	43,69±14,02	27,46±10,32
Con LD	43,54±15,05	26,94±11,47
Sin LD	44,00±12,35	28,46±8,00

Tabla 3 – Valores medios de la UPDRS motora y total durante 10 años de seguimiento (con y sin LD).

Asimismo, también se estudió si el hecho de estar en tratamiento con LD al inicio influía en el grado de deterioro clínico medido por la escala de la UPDRS total y motora, observándose que el grupo de pacientes que recibieron tratamiento desde el inicio con LD no presentaron diferencias significativas con el grupo de los pacientes tratados con otros fármacos en ninguna de las mediciones de la UPDRS motora y total realizadas ($p>0,05$) (Gráfico 12 y 13).

En los pacientes tratados con LD, la UPDRS total aumenta a lo largo de los 10 años de seguimiento 13,36 puntos de media en la escala UPDRS (de la puntuación basal de 30,18 a la puntuación a los 10 años de 43,54) ($p>0,05$). En el caso de los pacientes tratados con otros fármacos al inicio, la UPDRS basal aumenta de media un 20,60 ($p>0,05$)

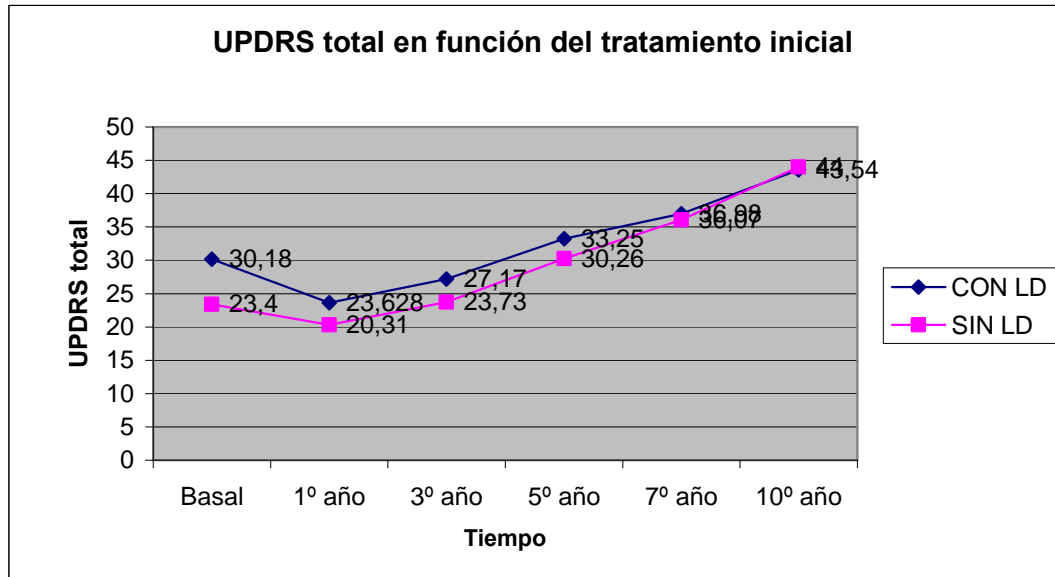


Gráfico 12 – Valores medios de la UPDRS total durante 10 años de seguimiento (con y sin LD).

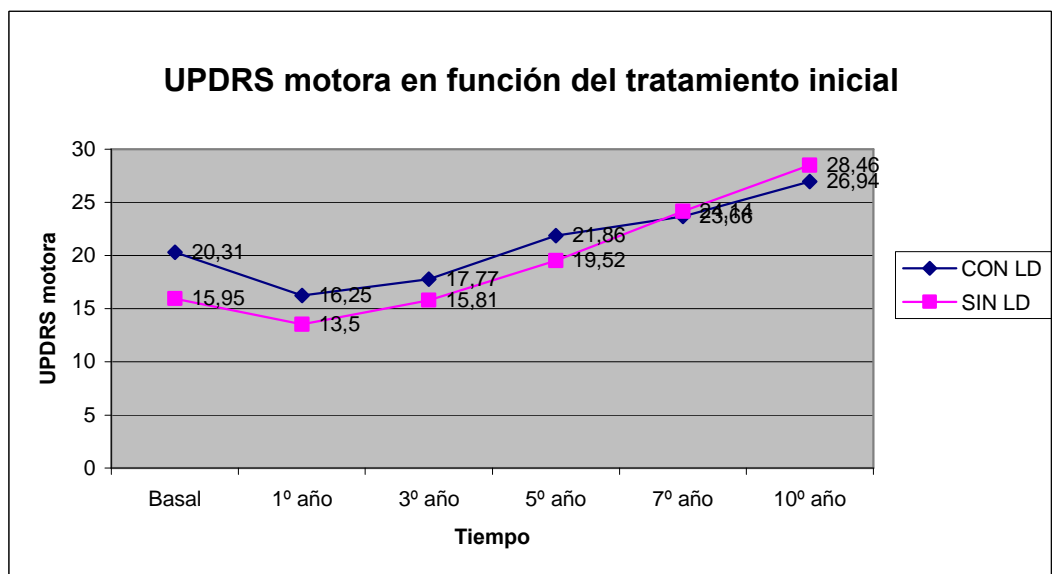


Gráfico 13 – Valores medios de la UPDRS motora durante 10 años de seguimiento (con y sin LD).

Como se puede observar en los Gráficos 12 y 13, los pacientes que se comenzaron a tratar con LD al inicio presentaron de media unos valores basales de UPDRS, tanto motora como total, mayores a los del grupo de pacientes cuyo tratamiento inicial no incluyó LD, aunque dichas diferencias no llegan a ser significativas ($p=0,10$ y $p=0,057$, respectivamente). Poco a poco, esta tendencia se va disipando, y ambos grupos (los que recibieron tratamiento inicial con LD y los que no) se van aproximando más a medida que avanzan temporalmente las mediciones, de forma que los valores de la UPDRS total son prácticamente idénticos en ambos grupos de tratamiento al 7º y 10º año, e incluso los valores de la UPDRS motora en el grupo que no había recibido LD llegan a superar a los del grupo tratado con LD al inicio al 7º y 10º año de seguimiento.

27 de los 64 pacientes (42,2%) tenían una evolución relativamente buena al 5º año, con una UPDRS igual o inferior a la basal con un margen admitido de +3 puntos. Este grupo representa el 46,5% de los pacientes tratados inicialmente con LD (20 de 43) y el 33,3% (7 de 21) de aquellos tratados inicialmente con otros fármacos, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

De los 38 pacientes que se siguieron a los 10 años, 8 pacientes presentaron una evolución relativamente buena (21,1%), con una UPDRS igual (+3) o inferior a la basal. Este grupo representa el 28% (7 de 25) de los pacientes tratados inicialmente con LD y el 7,7% (1 de 13) de aquellos tratados inicialmente con otros fármacos. Tampoco en este caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

5.3. COMPLICACIONES MOTORAS Y NO MOTORAS.

La Gráfica 14 muestra la evolución en la aparición de las diferentes complicaciones (motoras y no motoras). Como se puede apreciar, ya desde el 1er año de evolución comienzan a surgir las primeras complicaciones motoras, predominantemente las no axiales; y posteriormente desde el 3er año van aumentando de forma no lineal durante el 5º y el 7º años, hasta llegar a su máxima expresión con el 10º año de la enfermedad.

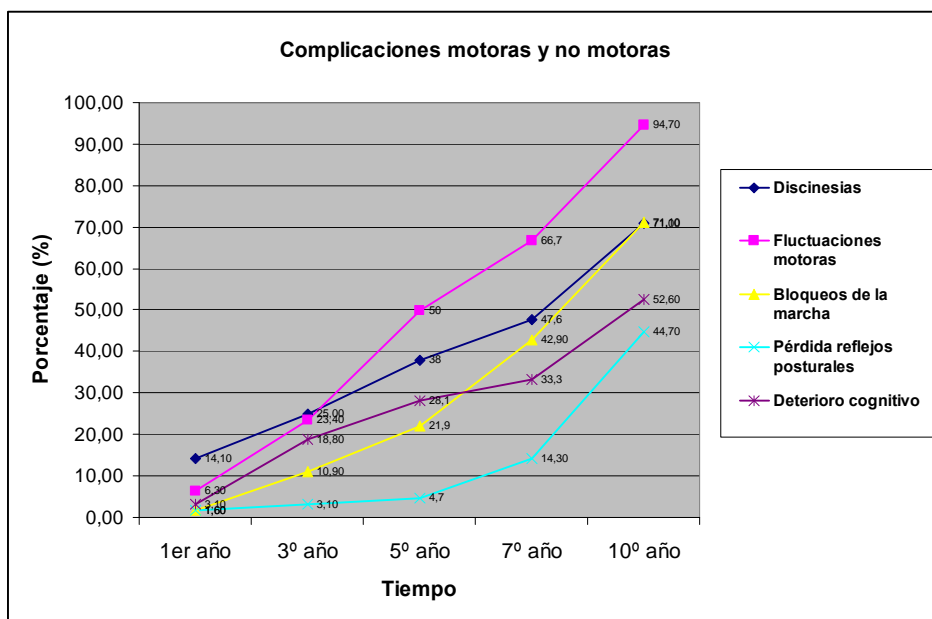


Gráfico 14 – Complicaciones motoras y no motoras durante 10 años de seguimiento.

Se observó que de todas las complicaciones motoras, las que presentaron mayor frecuencia de aparición con la evolución de la enfermedad fueron las fluctuaciones motoras, que comenzaron con un discreto 6,3% tras el 1er año, un 50% el 3er año, para llegar a un 94,7% el 10º año. Algo similar ocurre con las discinesias motoras, que durante el primer año apenas representan un 14,1%, el 5º año un 37,5%, para llegar al 10º año a una frecuencia de presentación del 71,1%. Con las complicaciones motoras axiales, bloqueos de la marcha y pérdida de los reflejos posturales observamos una evolución discretamente diferente, manteniéndose preservados prácticamente hasta el 5º año (con una frecuencia 21,9% y un 4,7%, respectivamente), para a partir del 5º año dispararse su frecuencia de presentación hasta alcanzar su máximo el 10º año, con unas frecuencias de 71,1% y un 44,7%, respectivamente. El deterioro cognitivo comienza con un 3,1% el primer año, pero al 10º año de seguimiento la mitad de los pacientes lo presentan (52,6%).

Las frecuencias y porcentajes de las diferentes complicaciones motoras no axiales (discinesias y fluctuaciones motoras), complicaciones motoras axiales (bloqueos de la marcha y pérdida significativa de los reflejos posturales)

y complicaciones no motoras (deterioro cognitivo) se recogen en las tablas 4 y 5, de forma global, así como en función del tratamiento recibido al inicio (LD versus no-LD). Resaltados con un asterisco las diferencias significativas que se hallaron entre ambos grupos en función del tratamiento recibido (LD versus No-LD).

Tabla de proporciones	de	1er año	3º año	5º año	7º año	10º año
Discinesias						
TOTAL		9/64	16/64*	24/64*	20/42	27/38*
SIN LD		1/21	1/21	2/21	5/14	6/13
CON LD		8/43	15/43	22/43	15/28	21/25
Fluctuaciones motoras						
TOTAL		4/64	15/64*	32/64*	28/42*	36/38
SIN LD		0/21	0/21	4/21	5/14	12/12
CON LD		4/43	15/43	28/43	23/28	24/25
Bloqueos de la marcha						
TOTAL		1/64	7/64	14/64*	18/42	27/38
SIN LD		0/21	0/21	1/21	6/14	8/13
CON LD		1/43	7/43	13/43	12/28	19/25
Pérdida de reflejos posturales						
TOTAL		1/64	2/64	3/64	6/42	17/38
SIN LD		0/21	0/21	1/21	4/14	6/13
CON LD		1/43	2/43	2/43	2/28	11/25
Deterioro cognitivo						
TOTAL		2/64	12/64	18/64	14/42	20/38
SIN LD		0/21	2/21	4/21	5/14	8/13
CON LD		2/43	10/43	14/43	9/28	12/25

Tabla 4 – Tabla de proporciones de complicaciones motoras y no motoras (total, con y sin LD). Las diferencias significativas se resaltan con un asterisco.

Tabla de porcentajes	1er año	3º año	5º año	7º año	10º año
Discinesias					
TOTAL	14,1%	25%*	38%*	47,6%	71%*
SIN LD	4,8%	4,8%	9,5%	35,7%	46,2%
CON LD	18,6%	34,9%	51,2%	53,6%	84%
Fluctuaciones motoras					
TOTAL	6,3%	23,4%*	50%*	66,7%*	94,7%
SIN LD	0%	0%	19%	35,7%	92,3%
CON LD	9,3%	34,9%	65,1%	82,1%	96%
Bloqueos de la marcha					
TOTAL	1,6%	10,9%	21,9%*	42,9%	71,1%
SIN LD	0%	0%	4,8%	42,9%	61,5%
CON LD	2,3%	16,3%	30,2%	42,9%	76%
Pérdida de reflejos posturales					
TOTAL	1,6%	3,1%	4,7%	14,3%	44,7%
SIN LD	0%	0%	4,8%	28,6%	46,2%
CON LD	2,3%	4,7%	4,7%	7,1%	44%
Deterioro cognitivo					
TOTAL	3,1%	18,8%	28,1%	33,3%	52,6%
SIN LD	0%	9,5%	19%	35,7%	61,5%
CON LD	4,7%	23,3%	32,6%	32,1%	48%

Tabla 5 – Tabla de porcentajes de complicaciones motoras y no motoras (total, con y sin LD). Las diferencias significativas se resaltan con un asterisco.

Al analizar la frecuencia de las complicaciones entre ambos grupos de pacientes (con/sin LD al inicio) se observó que existían diferencias significativas en la aparición de complicaciones motoras entre los pacientes que recibieron al inicio tratamiento con LD con respecto al otro grupo para las complicaciones no axiales: discinesias durante el 3º, 5º, y 10º año y fluctuaciones motoras al 3er, 5º y 7º año; así como para una de las complicaciones axiales: bloqueos de la marcha, pero solamente al 5º año. De este modo, los pacientes que inicialmente recibieron tratamiento con LD presentaron evolutivamente una mayor frecuencia de complicaciones motoras no axiales, de forma significativa ($p<0,05$), aunque las complicaciones axiales (pérdida de reflejos posturales y bloqueos de la marcha) apenas se ven influidas, en general, por el tratamiento inicial. Esto mismo ocurre con las complicaciones no motoras, como el deterioro cognitivo, para el que tampoco se encuentran diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento.

Por tanto, se puede concluir que el tratamiento inicialmente recibido influiría solamente en las complicaciones motoras no axiales a medio plazo,

pero no influye en la mayor parte de las diferentes complicaciones (no motoras, motoras axiales y motoras no axiales, en general) a largo plazo.

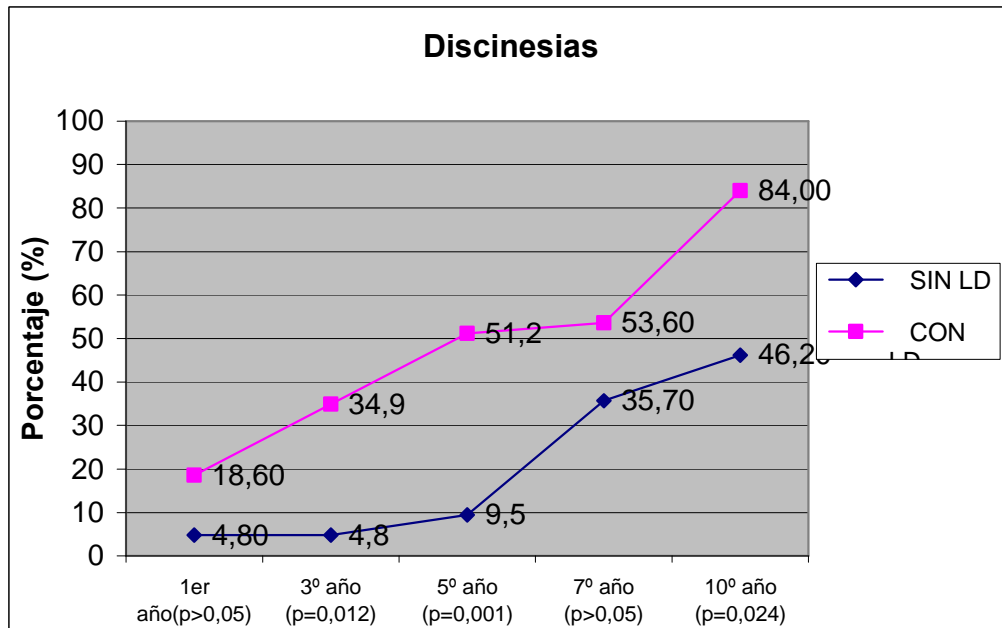


Gráfico 15 – Frecuencia de discinesias a lo largo de 10 años de seguimiento (con y sin LD).

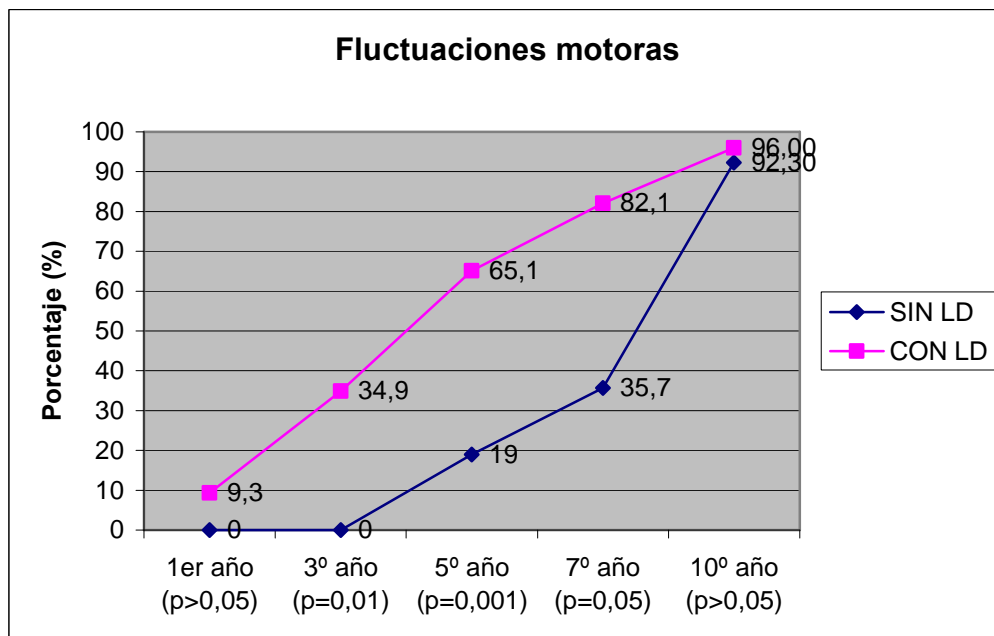


Gráfico 16 – Frecuencia de fluctuaciones motoras durante 10 años de seguimiento (con y sin LD).

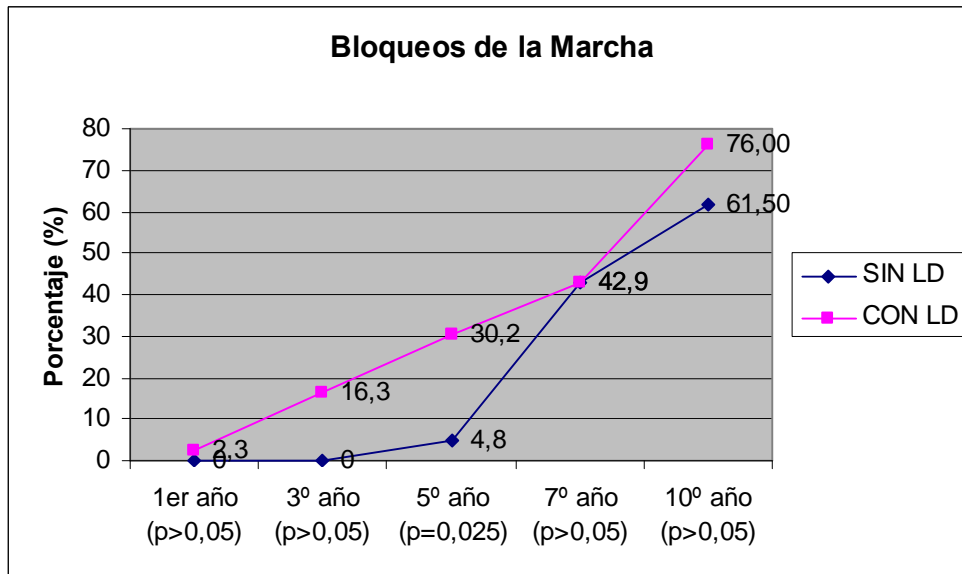


Gráfico 17 – Frecuencia de bloqueos de la marcha durante 10 años de seguimiento (con y sin LD).

También se buscaron diferencias significativas en las frecuencias de las diferentes complicaciones motoras y no motoras en función del sexo y de la edad. No se observaron diferencias significativas en función del sexo en ninguno de los subgrupos estudiados ($p > 0,05$). En cuanto a la edad, el grupo de pacientes \geq de 60 años presentó a los 10 años de seguimiento una frecuencia significativamente mayor de deterioro cognitivo que el grupo de pacientes más jóvenes (70% frente al 33%; respectivamente, $p = 0,026$).

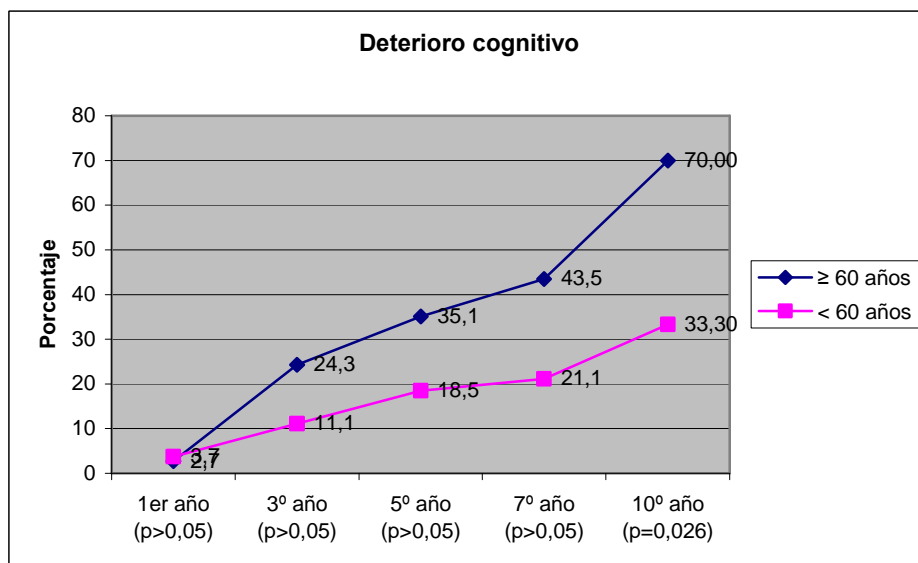


Gráfico 18 – Frecuencia de deterioro cognitivo durante 10 años de seguimiento (≥ 60 años y < 60 años).

Se observó que el grupo de pacientes menores de 60 años presentaba una frecuencia significativamente mayor de fluctuaciones motoras al 3er y 7º año, y una frecuencia mayor también de discinesias al 5º, 7º y 10º año de evolución.

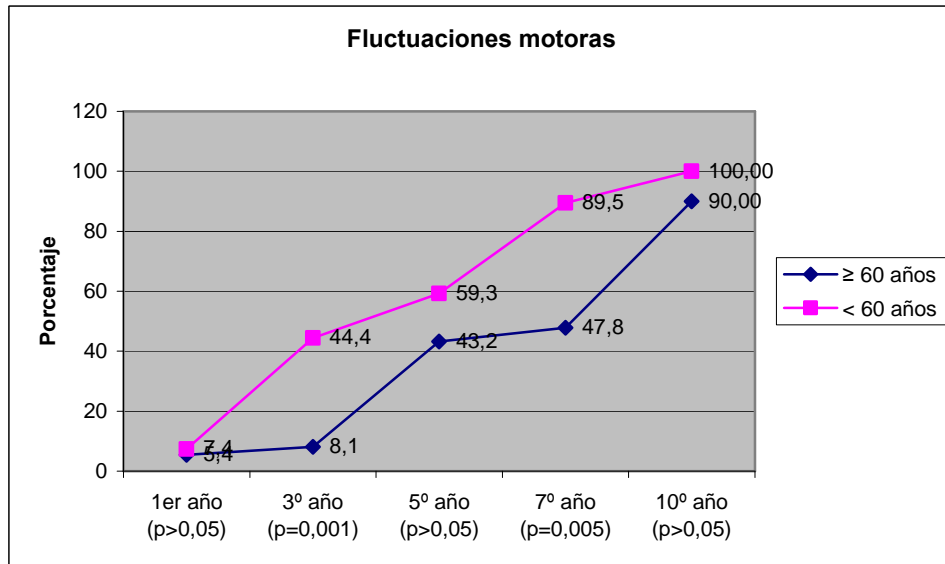


Gráfico 19 – Frecuencia de fluctuaciones motoras durante 10 años de seguimiento (≥ 60 años y < 60 años).

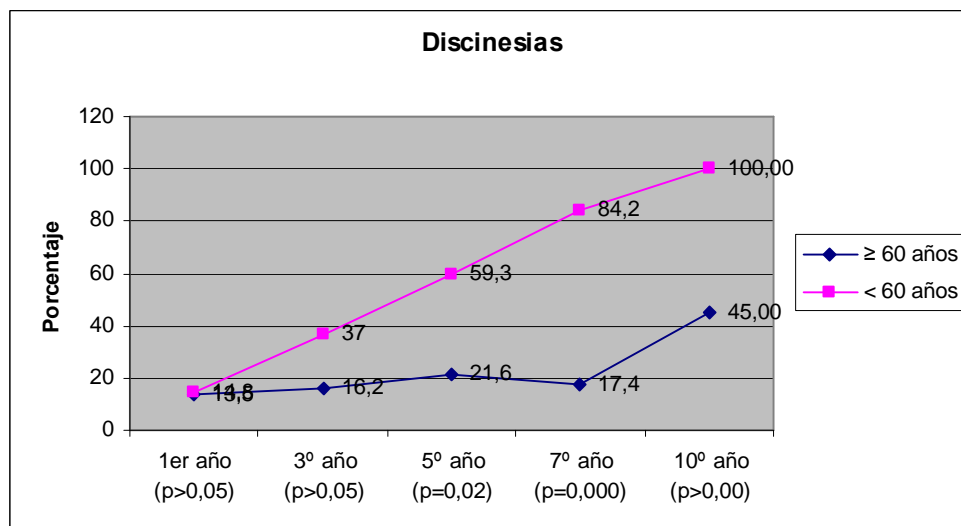


Gráfico 20 – Frecuencia de discinesias durante 10 años de seguimiento (≥ 60 años y < 60 años).

Por lo que el hecho de igualar o superar los 60 años de edad, estaría relacionado directamente con la aparición de complicaciones no motoras, como sería el deterioro cognitivo; por el contrario, los paciente más jóvenes, presentarían una mayor incidencia de complicaciones motoras no axiales a medio/largo plazo, diferencia que deja de ser significativa cuando se trata de complicaciones motoras axiales (pérdida de reflejos posturales y bloqueos de la marcha), que no demostraron estar influenciadas por la edad ($p>0,05$).

Con los dos factores que se demostró de forma significativa que estaban relacionados con la aparición de las discinesias y las fluctuaciones motoras a medio/largo plazo (el tratamiento inicial con LD y la edad menor de 60 años), se aplicó una prueba de Regresión Logística con el fin de saber cuál de estos dos factores tenía más influencia sobre la aparición de estas complicaciones motoras. Ambos factores poseen un peso similar sobre la aparición de las discinesias y las fluctuaciones, en las discinesias se observó un predominio del factor tratamiento, y en las fluctuaciones un predominio del factor edad, a medio plazo en ambos casos.

A los 5 años, 16 de 38 pacientes no presentaban ni complicaciones motoras ni no motoras. A los 10 años sólo había 1 paciente de los 38 que no presentaba ninguna de las complicaciones, y presentaba una evolución ciertamente benigna de la enfermedad. Se observó que la mayoría de los pacientes que habían presentado una evolución más benigna a los 5 y 10 años habían recibido LD al inicio, pero estas diferencias no llegaron a ser significativas ($p>0,05$).

6. DISCUSIÓN

No se conoce con precisión cuál es la historia natural de la EP. Los estudios basados en ensayos clínicos ofrecen un panorama un tanto irreal, ya que la elección del paciente es artificial, muy alejado de la realidad clínica (Parkinson Study Group, 1989 y 2002; Rascol et al, 2000). Está aceptado que el tratamiento disponible en la actualidad mejora la calidad de vida y capacidad funcional de los pacientes parkinsonianos, pero, posteriormente, hay un lento pero progresivo deterioro a lo largo del tiempo, y a los 10 años, la situación se ve dominada tanto por las complicaciones motoras como no motoras, como el deterioro cognitivo. En nuestro estudio intentamos reproducir la vida real, tanto en la selección de los pacientes, en el tratamiento asignado a cada uno en función de las necesidades reales, y en los parámetros a evaluar.

Aunque parece razonable la premisa clásica de que cualquier terapia debe comenzarse cuando existe una disminución de la capacidad funcional, los conocimientos actuales han provocado que se cuestione este aspecto, y el momento del inicio de la terapia dopaminérgica (Schapira et al, 2006; Aminoff, 2006; Linazasoro, 2008), y la elección del fármaco más adecuado sigue siendo un tema controvertido y de máxima actualidad. Durante los últimos años, se ha discutido mucho sobre si el tratamiento debe iniciarse con diferentes formulaciones de LD, con un agonista dopaminérgico o con otros fármacos de acción antiparkinsoniana, con el fin de intentar modificar la evolución de la enfermedad y, reducir o retrasar el desarrollo de las molestas complicaciones motoras.

Existen varios ensayos clínicos con diferentes fármacos como con Selegilina en el estudio DATATOP (Parkinson Study Group, 1989, 1993 y 1996), Levodopa en el estudio ELLDOPA (Fahn et al, 2004), Rasagilina en una extensión del estudio TEMPO (Parkinson Study Group, 2004), y Rotigotina (Jankovic et al, 2007); que mostraron que los pacientes que retrasan el inicio del tratamiento nunca llegan a disfrutar de una situación motora tan buena como los que recibieron tratamiento desde el inicio, por lo que en diversos trabajos se le ha atribuido un cierto efecto neuroprotector a los fármacos antiparkinsonianos (Parkinson Study Group, 1993 y 2002; Clarke, 1995; Rascol et al, 2002; Schults et al, 2002; Whone et al, 2003; Ahlskog, 2007), un efecto restaurador a nivel de la fisiopatología normal de los mecanismos de compensación (Hirsch, 2000; Bézard et al, 2003) o bien, un papel activador de

la neurogénesis (Coronas et al, 2004). Así, estos hallazgos podrían justificar la utilización precoz de la terapia dopaminérgica en la EP con el fin de modificar de forma favorable la evolución de la enfermedad, aunque no todos los estudios al respecto concluyen de igual forma, y, a día de hoy, el hecho de tratar a los pacientes desde el mismo momento del diagnóstico de la enfermedad sigue quedando en manos del criterio clínico de cada neurólogo.

En cuanto a qué fármaco se debe de utilizar para tratar la enfermedad, varios estudios clínicos han comparado el tratamiento inicial con LD sola, y con agonistas dopaminérgicos y otros fármacos antiparkinsonianos, asociados o no a LD, a medio plazo (en torno a 5 años), observando la menor incidencia de complicaciones motoras en aquellos tratados con agonistas dopaminérgicos con respecto a LD, con resultados similares de las escalas de calidad de vida, y las puntuaciones en las actividades de la vida diaria de la UPDRS (Rascol et al, 2000; Holloway et al, 2004; Bracco et al, 2004); pero, a nivel de las puntuaciones motoras de la UPDRS, los resultados eran mejores en el grupo tratado con LD. Al estudiar la evolución de la EP a más largo plazo (10 años ó más), los resultados difieren de los resultados de estudios de seguimiento a más corto plazo. En estos estudios de largo seguimiento (Hely et al, 2005; Hauser et al, 2007) parece que el efecto del tratamiento, tan eficaz desde el punto de vista sintomático en las etapas más iniciales, va perdiendo fuerza, de modo que la evolución de la enfermedad a largo plazo parece ser poco dependiente del tratamiento dopaminérgico que se haya recibido de forma inicial.

Nuestros resultados generales coinciden con el trabajo de Hely (Hely et al, 2005); en estos 10 años de estudio prospectivo se observó una mejoría rápida con la medicación de forma inicial, y posteriormente, el lento deterioro funcional. A los 3 años, los pacientes se encontraban como en la valoración basal aproximadamente, posteriormente, el deterioro (medido por la UPDRS total y motora) parece acelerarse, y al 5º año, ya ha vuelto a rebasar los niveles basales. Así, a los 10 años, la mayor parte de los pacientes presentan una EP avanzada.

Es evidente pues, que la medicación, eficaz desde el punto de vista sintomático, no ejerce una influencia significativa sobre la progresión de la enfermedad. En nuestro estudio tampoco se observaron diferencias

significativas entre ambos grupos de tratamiento inicial (LD versus No-LD) con respecto a los cambios en las puntuaciones de la UPDRS total ni motora, desde el inicio del estudio hasta el final del seguimiento. De este modo, tanto la LD como otros fármacos antiparkinsonianos serían opciones de tratamiento inicial válidas en las primeras fases de la EP, dado que el tratamiento inicial escogido no modifica la incapacidad funcional que se produce inexorablemente de forma más tardía.

Podemos restaurar la actividad dopaminérgica estriatal con la administración de LD o agonistas dopaminérgicos, enlentecer el metabolismo de la dopamina con los IMAO-B, y prevenir el metabolismo de la LD fuera del territorio delimitado por la BHE con Carbidopa e ICOMT; con estos tratamientos de forma inicial. Tras un primer periodo de respuesta al tratamiento estable (el denominado “luna de miel”), desafortunadamente, las discinesias y las fluctuaciones motoras aparecen a menudo a lo largo del transcurso de la enfermedad y, aunque ambos fenómenos están muy relacionados entre sí, requieren estrategias terapéuticas, en ocasiones, ciertamente diferentes.

No hay consenso entre los diferentes autores en cuanto a la frecuencia y riesgo de complicaciones motoras de la terapia crónica con LD en la EP. Multitud de series clínicas han querido documentar estas frecuencias desde antes del nacimiento de la LD hace ya más de 40 años.

De este modo, existen estudios de la era pre-LD en los cuales las complicaciones motoras acontecían en etapas más tempranas de la enfermedad, de este modo, a los 6 meses de iniciar el tratamiento con levodopa se observaban discinesias en casi la mitad de los pacientes, desde un 12% hasta un 61% en las diferentes series (Mones et al, 1969; Godwin et al, 1969, 1970; Yahr, 1968, 1970; Rinne, 1970, 1972, 1975; Barbeau, 1969; Calne et al, 1969; Markham, 1971; Wodak et al, 1972; Mars et al, 1972; Martin, 1974; Pakkenberg et al, 1976).

A los 12 meses de recibir tratamiento con LD (Yahr, 1969; Hofmann et al, 1970; Mawdsley, 1970; McDowell et al, 1970; Reef et al, 1971; Parkes et al, 1971; Mones et al, 1971; McFarland, 1971; Presthus et al, 1974; Calaghan et al, 1974; Shaw et al, 1980; Markham et al, 1981; Rajput et al, 1984; Bergmann et al, 1987) y a los 24 meses (Cotzias et al, 1969; Muenter, 1970; Campbell, 1970; Barbeau et al, 1971; Reveno et al, 1971; Murphy, 1971; Langrall et al,

1971; Martin et al, 1971; Lee et al, 1971), la frecuencia documentada de discinesias era prácticamente la misma que a los 6 meses, para subir apenas un 10% de media tras recibir tratamiento durante 3 años y medio (Sweet et al, 1975; Lees et al, 1983; Rinne et al, 1985). A partir de los 3,5 años de seguimiento apenas existen trabajos bien diseñados que recojan la frecuencia de discinesias de la era anterior a la LD.

En el caso de las fluctuaciones motoras, apenas existen series clínicas que aludan a ellas en la era pre-LD, y los escasos trabajos que aluden a este tema (Sweet et al, 1975; Lees et al, 1983; Rinne, 1985) describen una frecuencia en torno al 50% de fluctuaciones motoras tras 2 años de tratamiento con LD.

La elevada frecuencia de discinesias de la era pre-LD se debía a que la mayoría de los pacientes comenzaban a recibir el tratamiento con LD de forma tardía, cuando la enfermedad contaba ya con varios años de evolución (entre 6 y 10 años de media), al contrario de lo que ocurre en las series posteriores a la introducción de la LD, en las que la media de duración de la enfermedad antes de recibir tratamiento con LD ronda en torno a 2 ó 3 años y, en la actualidad, incluso de forma más precoz.

Ahlskog y Muentner (Ahlskog et al, 2001), en una interesantísima revisión de más de 2500 artículos, recogieron la frecuencia de las diferentes complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones motoras) de pacientes tratados con LD. Durante los primeros 6 meses de tratamiento, apenas se registraron casos de discinesias (Dupont et al, 1986; Riopelle et al, 1988; Rascol et al, 1998), y durante el primer año sólo se registraron discinesias en torno al 10% de los pacientes (Kostic et al, 1991; Friedman 1985; Brannan et al, 1995; Rinne et al, 1997). A los 2'5 años de tratamiento, aproximadamente la cuarta parte de los pacientes presentaban discinesias (Lees AJ et al, 1983; Hoehn, 1983; Montastruc, 1989; Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom, 1993; Rinne et al, 1998; Parkinson Study Group, 1996 y 2000), de los 4 a los 6 años, aproximadamente un tercio de los pacientes las presentaban (Vajda et al, 1978; Poewe et al, 1986; Van der Drift, 1986; Rinne, 1987 y 1989; Cedarbaum et al, 1991, Montastruc et al, 1994; Lees et al, 1995; Dupont et al, 1996; Myllyla et al, 1997; Reardon et al, 1999; Larsen et al, 1999;

Rascol et al, 2000), y a partir de los 9 años se objetivaban discinesias en el 90% de los pacientes (Hoehn, 1983; Cedarbaum et al, 1991).

En cuanto a las fluctuaciones motoras, durante el primer año de tratamiento sólo se registró un 5% (Dupont et al, 1986; Riopelle et al, 1988; Kostic et al, 1991; Brannan et al, 1995), para llegar el 2º año hasta un 45% de frecuencia media (Caraceni et al, 1991; Parkinson Study Group, 1996 y 2000), manteniéndose estable esta cifra hasta el 6º año aproximadamente (Hoehn, 1983; Parkinson's Disease Study Group in the United Kingdom, 1993; Larsen et al, 1997 y 1999; Rinne et al, 1998; Vajda et al, 1978; Poewe et al, 1986; Van der Drift, 1986; Rinne, 1987 y 1989; Cedarbaum et al, 1991; Montastruc et al, 1994; Lees et al, 1995; Dupont et al, 1996; Reardon et al, 1999; Koller et al, 1999; Rascol, 2000; Caraceni et al, 1991), y llegan a un 70% a partir de los 9 años de tratamiento (Hoehn, 1983; Cedarbaum et al, 1991).

Además, si nos fijamos en las series de pacientes con EP de comienzo juvenil (menores de 40 años, se puede observar que se trata de un grupo de alto riesgo para desarrollar complicaciones motoras de forma relativamente temprana a lo largo del curso del tratamiento, llegando incluso a un 90% tanto de discinesias como de fluctuaciones motoras, dentro de los primeros 5 años de tratamiento (Quinn et al, 1987; Golbe, 1991; Kostic et al, 1991; Pantelatos et al, 1993; Schrag et al, 1998).

A raíz de estos estudios se ha podido ir conociendo más sobre los factores que favorecen la aparición de las complicaciones motoras, entre ellos una EP de comienzo precoz, o una larga evolución de la enfermedad.

Un estudio más reciente, el estudio ELLDOPA (Fahn et al, 2004) concluyó no sólo que la LD es un tratamiento eficaz sobre la EP, algo indiscutible, sino que su efecto era claramente dosis dependiente, cuestión que hasta ese momento no se había estudiado, sosteniendo además que la LD no aceleraba la progresión de la EP, y, por el contrario, ejercía cierto efecto neuroprotector. También fue el primer estudio que evidenció que la dosis de LD administrada estaba involucrada en el desarrollo de las complicaciones motoras, así como la duración del tratamiento con LD, los años de evolución de la enfermedad y su severidad, datos que ya se habían observado en algunos trabajos anteriores (Quinn et al, 1987; Blin et al, 1988; Cedarbaum et al, 1991).

Nuestros resultados en cuanto a la frecuencia de aparición de las diferentes complicaciones concuerdan con estudios previos (Hely et al, 2005). Las complicaciones generales se mantienen en proporción baja hasta el 3er año, y posteriormente el porcentaje aumenta de forma significativa. Pocos pacientes se ven libres de complicaciones a los 10 años de seguimiento.

Las complicaciones motoras no axiales aparecen con una frecuencia moderada a partir del 3er año de tratamiento (discinesia se un 25% y fluctuaciones motoras en un 23,4% de los pacientes), para en el 5º año pasar a 37,5% y 50% respectivamente. Tras el 7º año, la frecuencia se dispara y en el 10º año presentan discinesia el 71,1% y fluctuaciones motoras el 94,7% de los pacientes, resultados muy similares a los que recogieron Ahlskog y Muentner (Ahlskog et al, 2001). Una cuestión de interés es el poder conocer el papel del tratamiento inicial en la evolución y aparición de las diferentes complicaciones. Se observó en nuestro estudio que el hecho de recibir LD al inicio del tratamiento, en comparación con los pacientes que recibieron otros fármacos, suponía un riesgo mayor de desarrollar complicaciones motoras no axiales (fluctuaciones y discinesias) sobre todo a medio plazo (durante el 3er y el 5º año). A largo plazo, la frecuencia de estas complicaciones es muy elevada, cuando ya prácticamente todos los pacientes estaban recibiendo LD.

Estudios experimentales sugieren que la administración de la LD de forma precoz posee un efecto de “priming”. Así, el estriado sometido a la LD debe modificarse de alguna manera porque aquellos animales experimentales tratados precozmente con LD presentan mayor facilidad para desarrollar discinesias de forma precoz. Esto parece confirmarse en los estudios clínicos. De este modo, el grupo de pacientes tratados con Agonistas Dopaminérgicos presentan una menor prevalencia de discinesias que el grupo de pacientes tratados con LD (Rascol et al, 2000; Parkinson Study Group, 2002).

La estimulación más fisiológica de los receptores de DA a partir de terapias que proporcionan una estimulación dopaminérgica continua podría prevenir, al menos a medio plazo, los cambios anatómicos y funcionales que se producen en el estriado (el “priming ” dopaminérgico) y que, junto con la depleción dopaminérgica, son los mayores responsables del desarrollo de las discinesias (Brotchie, 2005; Steiger, 2008). Nuestro estudio confirma este supuesto, al menos a medio plazo.

En cuanto a las complicaciones motoras axiales y las complicaciones no motoras, se observó que presentan una frecuencia de presentación a medio plazo mucho más discreta que las complicaciones motoras no axiales. De este modo, al 5º año solo se recogieron un 21,9% de bloqueos de la marcha y un 4,7% de pérdida de reflejos posturales, sin embargo, el incremento brusco de su frecuencia al 10º año es bastante llamativa, pasando a un 71,1% y un 44,7% de bloqueos de la marcha y pérdida de reflejos posturales, respectivamente. Esto adquiere mayor relevancia si tenemos en cuenta la limitación funcional que provocan, y que además, no se ven influidos en general por el tratamiento inicial recibido, presentando en ambos grupos de tratamiento una frecuencia similar.

Algo similar ocurre con el deterioro cognitivo, también independiente de tratamiento inicial, y cuya frecuencia va aumentando a lo largo de los diferentes años de seguimiento. Así, como en otros estudios, se observa que los problemas más discapacitantes a largo plazo en la EP son, en muchos casos, los síntomas derivados del periodo no dopaminérgico de la enfermedad, que serían los principales responsables de la mayor discapacidad en etapas evolutivas avanzadas (Giladi, 2001; Ziemssen et al, 2007; Oertel et al, 2008). Entre ellos se han descrito, además del deterioro cognitivo, las caídas, las alucinaciones, la depresión y la hipotensión ortostática, apenas susceptibles de mejorar con el tratamiento dopaminérgico (Hely et al, 2005).

El factor edad es claramente determinante para la aparición de las complicaciones motoras no axiales. De este modo, los pacientes más jóvenes presentan mayor frecuencia de fluctuaciones motoras y discinesias desde el 3er al 7º año y, como pasa con el tratamiento inicial, estas diferencias se disipan a largo plazo. En el caso del deterioro cognitivo, a los 10 años de evolución, claramente los pacientes mayores presentan una mayor frecuencia de deterioro cognitivo que los más jóvenes (70% versus 33%).

Aunque inicialmente la respuesta a LD es excelente, la terapia a largo plazo a menudo lleva al desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias (Stacy et al, 2008), complicaciones potencialmente discapacitantes en mayor o menor grado según diferentes series clínicas (Siderowf et al, 2002; Chapuis et al, 2005; Péchevis et al, 2005). Por tanto, en las fases iniciales de la enfermedad, los agonistas dopaminérgicos son un pilar fundamental del

tratamiento de la EP inicial, ya que presentan un menor riesgo de desarrollar las complicaciones motoras dependientes de LD y permiten retrasar, y desde que ya se ha iniciado el tratamiento con LD reducir la dosis de ésta, lo que permite posponer la aparición de las complicaciones motoras, aunque el beneficio motor de los agonistas dopaminérgicos (Pramipexol, Ropinirol, Cabergolina, Rotigotina) sea más discreto, en general, que con la LD (Parkinson Study Group, 2000; Holloway et al, 2004; Rascol et al, 2000; Rinne et al, 1998; Bracco et al, 2004; Ruiz Huete et al, 2008). Estudios más recientes registraron un beneficio motor equiparable entre ambos tratamientos (Hauser et al, 2007), al igual que en nuestro estudio, en el que el tratamiento inicial escogido (LD versus No-LD), tanto a nivel de la UPDRS total, como de la UPDRS motora, no mostraba diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento ni a medio ni a largo plazo, y sí existe un claro aumento en la frecuencia de aparición de las complicaciones motoras en el grupo tratado con LD.

Dentro de las estrategias (Yavich et al, 2003; Calon et al, 2004; Olanow et al, 2006; Tse, 2006) con las que podemos contar en la actualidad encaminadas a evitar las molestas complicaciones motoras (discinesias en relación con LD y fluctuaciones motoras) (Waters, 1997; Olanow et al, 1998; Montastruc et al, 1999; Weiner, 1999; Goetz et al, 2002; Bonucelli et al, 2006; Grosset et al, 2006; Tse, 2006; Schapira, 2007), se ha propuesto el incrementar la frecuencia de administración de la LD, administrar antes de dormir una dosis de LD de liberación controlada y comenzar con agonistas dopaminérgicos, ya sea sustituyendo o en combinación con la LD (con el fin de reducir la dosis de LD), el cambio de un agonista por otro, o incluso se ha sugerido la combinación de 2 de ellos (Stocchi et al, 2003). Si bien es cierto que aunque las discinesias y las fluctuaciones motoras sean fenómenos muy relacionados entre sí, a menudo requieren actitudes terapéuticas opuestas y el tratamiento dopaminérgico que mejora las fluctuaciones empeoraría las discinesias, con lo que su manejo correcto entraña una gran dificultad.

La coadministración de la LD con inhibidores de la DD y un ICOMT (Fung et al, 2008) también permite reducir las dosis de LD y, por tanto, se reducen las discinesias inducidas por el tratamiento (Olanow et al, 2004; Müller et al, 2006).

En pacientes con discinesias severas o refractarias podemos recurrir a la infusión de apomorfina continua subcutánea, que ha demostrado beneficio tanto en la disminución de las discinesias, como en favorecer el “reseteo” del mecanismo de “priming” dopaminérgico en el sistema nigro-estriatal (Colzi et al, 1998; Kanovsky et al, 2002; Manson et al, 2002; Katzenschlager et al, 2002 y 2008; Nyholm et al, 2003; García Ruiz et al, 2008).

Muchos pacientes que experimentan discinesias severas e incapacitantes como resultado de la terapia antiparkinsoniana pueden ser buenos candidatos para la Estimulación Cerebral Profunda del NST o el globo pálido (Deuschl et al, 2006; Schupbach et al, 2007).

En la actualidad se están desarrollando nuevas estrategias basadas en la administración específica de fármacos antidiscinéticos, capaces de aumentar el umbral para las discinesias, sin interferir con la actividad antiparkinsoniana de los fármacos dopaminérgicos. Existen otros receptores diferentes a los dopaminérgicos localizados en los GGBB, también con una importante contribución al estado funcional del “output” neuronal del estriado, por lo que, se están investigando nuevas dianas para nuevos fármacos antidiscinéticos (glutamatérgicas, serotoninérgicas 5-HT_{2A} y 5HT_{1A}, alfa₂-adrenérgicos, Rcp opioides, adenosina A_{2A}, canabinoide-CB₁...) (Brotchie, 2005; LeWitt et al, 2008; Rascol et al, 2008). El primer fármaco con eficacia antidiscinética probado fue la Amantadina, un antagonista glutamatérgico que actúa sobre los Rcp NMDA, por lo que avalaría una hipótesis glutamatérgica en la patogénesis de las discinesias (Metman et al, 1999; Paci et al, 2001; Thomas et al, 2004), cuyo efecto en la mejoría de las discinesias ronda en torno a un 50% sin producirse empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

Pero también existen otros fármacos potencialmente antidiscinéticos que están siendo estudiados en la actualidad. Entre estos fármacos encontramos el Saritozan (Olanow et al, 2004), Istradefilina (Hauser et al, 2003), Fipamezole (Hill et al, 2002; Savola et al, 2003); Talampanel (Konitsiotis et al, 2000), Levetiracetam (Hill et al, 2003, 2005; Meco et al, 2005), Quetiapina (Katzenschlager et al, 2004), Clozapina (Pahwa et al, 2006), BP-897 (Johnston et al, 2006), ACP-103 (Schiffmann et al, 1991) y SLV-308 (Glennon et al, 2006), cuya eficacia está por determinar en muchos de ellos a día de hoy.

7. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con el que contamos en la actualidad para tratar la EP es eficaz desde el punto de vista sintomático, especialmente en los primeros años de evolución, pero parece no modificar la evolución natural de la enfermedad a largo plazo.
2. El hecho de comenzar el tratamiento con LD o con otros fármacos no influye en el deterioro clínico cuantificado por la escala UPDRS motora ni total durante los 10 primeros años de seguimiento.
3. Con la evolución de la enfermedad, aparecen las complicaciones motoras y no motoras, sobre todo a partir del tercer año.
4. El hecho de recibir LD al inicio influye en la presencia de las complicaciones motoras no axiales (discinesias y fluctuaciones motoras) a medio plazo, pero no influye en la presencia de complicaciones motoras axiales, en general, ya que son sólo parcialmente dopaminérgicas.
5. El tratamiento inicial no influye en la aparición de las complicaciones tardías, incluyendo de deterioro cognitivo, que probablemente no obedecen a una causa dopaminérgica de forma exclusiva.
6. Estrategias como iniciar el tratamiento con Agonistas Dopaminérgicos para poder retrasar en inicio del tratamiento dopaminérgico, o utilizar otros fármacos como ICOMT, IMAOS, inhibidores de la DD con el fin de reducir las dosis de LD empleada, ayudaría a prevenir el “priming” dopaminérgico y, por tanto, la frecuencia de aparición de las discinesias.

8. ANEXO

UNIDAD EXTRAPIRAMIDAL

ESCALA UNIFICADA VALORACION E. PARKINSON

NOMBRE: _____ H.^a: _____

		FECHAS					
F. CORTICALES	1.— DEMENTIA						
	2.— DELIRIUM						
	3.— DEPRESIÓN						
	4.— INICIATIVA						
	SUBTOTAL 1—4						
	5.— HABLE						
	6.— SALIVACIÓN						
ACT. DE LA VIDA DIARIA	7.— DEGLUCIÓN						
	8.— ESCRITURA						
	9.— COMIDA						
	10.— VESTIDO						
	11.— ASEO						
	12.— CAMA						
	13.— MARCHA						
	14.— CONCELACIÓN						
	15.— CAÍDAS						
	16.— TEMBLOR						
17.— TRAST. SENSITIVOS							
SUBTOTAL 5-17							
EXAMEN MOTOR	18.— LENGUAJE						
	19.— MÍMICA						
	20.— TEMBLOR DE REPOSO						
	CABEZA						
	MANOS d/i						
	PIÉS d/i						
	21.— TEMBLOR ACCIÓN d/i						
	22.— RIGIDEZ						
CUELLO							
BRAZOS d/i							
PIERNAS d/i							

[illegible]

NOMBRE: _____

FECHA: _____

UPDRS

SUBESCALA I

ESTADO MENTAL, COMPORTAMIENTO

1- ALTERACION MENTAL

- 0 = Ausente ☐
- 1 = Ligera
- 2 = Déficit moderado, dificultad en resolución de problemas complejos, ocasional incompetencia en tareas personales.
- 3 = Déficit mnésico grave, desorientación temporoespacial y seria dificultad para manejar problemas cotidianos
- 4 = Déficit de memoria muy severo con desorientación total. Incapaz de emitir juicios o resolver problemas. Dependencia total.

2- ALTERACIONES DEL PENSAMIENTO

- 0 = Ausente ☐
- 1 = Sueños vívidos, pesadillas
- 2 = Alucinaciones benignas, críticas
- 3 = Alucinaciones no críticas o ideas delirantes. Interferencia en su vida diaria
- 4 = Alucinaciones persistentes o psicosis florida. Requiere vigilancia

3- DEPRESION

- 0 = Ausente ☐
- 1 = Periodos de tristeza o culpabilidad inferiores a una semana
- 2 = Depresión superior a una semana
- 3 = Depresión persistente con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, astenia)
- 4 = Lo anterior más intentos de suicidio.

4- MOTIVACION – INICIATIVA

- 0 = Normal ☐
- 1 = Menos activo que lo habitual, mas pasivo.
- 2 = Pérdida de iniciativa e interés para tareas no rutinarias
- 3 = Pérdida de iniciativa e interés en tareas rutinarias
- 4 = Ausencia de iniciativa, pérdida total de interés

SUBPUNTUACION 1

☐

NOMBRE: _____

FECHA: _____

SUBESCALA II

ACTIVIDADES DE LA VIDA COTIDIANA (en on y off)

ON

OFF

5- PALABRA

- 0 = Normal
- 1 = Algo perturbada, sin problemas para hacerse entender
- 2 = Moderadamente perturbada, ocasionalmente ha de repetir el mensaje para hacerse entender
- 3 = Gravemente perturbada, frecuentemente ha de repetir el mensaje
- 4 = Prácticamente ininteligible

☐
☐

6- SALIVACION

- 0 = Normal
- 1 = Ligero exceso de saliva, puede haber babeo nocturno
- 2 = Hipersalivación moderada. Puede haber babeo en el día
- 3 = Hipersalivación neta, babeo constante
- 4 = Marcado babeo, requiere constante limpieza

☐
☐

7- DEGLUCION

- 0 = Normal
- 1 = Se atraganta excepcionalmente
- 2 = Se atraganta ocasionalmente
- 3 = Ahogo frecuente, requiere dieta blanda
- 4 = Requiere sonda nasogástrica

☐
☐

8- ESCRITURA

- 0 = Normal
- 1 = Ligeramente lenta o micrográfica
- 2 = Netamente lenta o micrográfica pero bien legible
- 3 = Gravemente perturbada, parcialmente ilegible
- 4 = Escritura ilegible

☐
☐

9- ALIMENTACION Y MANIPULACION DE CUBIERTOS

- 0 = Normal
- 1 = Cierta dificultad, no requiere ayuda
- 2 = Ocasionalmente requiere ayuda
- 3 = Han de cortarle y prepararle la comida. Aún se alimenta por si mismo.
- 4 = Requiere completa asistencia para alimentarse

☐
☐

10- VESTIDO

- 0 = Normal
- 1 = Un poco lento pero completamente independiente
- 2 = Ayuda ocasional para abrocharse y vestirse
- 3 = Requiere siempre asistencia para vestirse, pero puede ponerse alguna prenda
- 4 = Totalmente dependiente

☐
☐

11- HIGIENE

- 0 = Normal
- 1 = Algo lento pero independiente
- 2 = Requiere ayuda para la ducha o el baño
- 3 = Requiere ayuda para la higiene dental, peinarse, ir al baño
- 4 = Requiere sonda urinaria u otros mecanismos

☐ ☐

12- MOVILIDAD EN LA CAMA

- 0 = Normal
- 1 = Lento pero no necesita ayuda
- 2 = Muy lento pero aun puede darse la vuelta sin ayuda
- 3 = No puede darse la vuelta solo, requiere ayuda
- 4 = Dependiente

☐ ☐

13- CAIDAS NO RELACIONADAS CON BLOQUEOS

- 0 = Ninguna
- 1 = Caídas excepcionales
- 2 = Caídas ocasionales, menos de 1 por semana
- 3 = Caídas frecuentes (sobre 1 al día)
- 4 = Caídas muy frecuentes, varias veces al día

☐ ☐

14- BLOQUEOS

- 0 = Ninguno
- 1 = Excepcionalmente, puede haber tutubeo al iniciar la marcha
- 2 = Bloqueo ocasional
- 3 = Bloqueo frecuente, a veces cae.
- 4 = Bloqueos muy frecuentes con caídas

☐ ☐

15- MARCHA

- 0 = Normal
- 1 = Dificultad ligera, puede haber menos braceo o arrastre de la pierna.
- 2 = Dificultad moderada, no requiere asistencia
- 3 = Dificultad importante. Requiere asistencia
- 4 = Incapaz de deambular, incluso con asistencia.

☐ ☐

16- TEMBLOR

- 0 = Ausente
- 1 = Ligero e infrecuente
- 2 = Moderado, molesto para el paciente
- 3 = Severo, interfiere con muchas actividades
- 4 = Muy severo. Interfiere con casi todas las actividades.

☐ ☐

17- PROBLEMAS SENSITIVOS

- 0 = Ninguno
- 1 = Ocasionales parestesias
- 2 = Frecuentes parestesias, a veces dolorosas pero soportables
- 3 = Sensaciones dolorosas frecuentes
- 4 = Dolor insoportable

☐ ☐

SUBPUNTUACION II

☐ ☐

NOMBRE: _____

FECHA: _____

SUBESCALA III

EXAMEN MOTOR (en on y off)

ON OFF

18- PALABRA

- 0 = Normal
1 = Ligera pérdida de expresión, dicción o volumen
2 = Alteración moderada, voz monótona pero inteligible
3 = Alteración marcada, difícil de entender
4 = Incomprensible

☐ ☐

19- EXPRESION FACIAL

- 0 = Normal
1 = Hipomimia mínima
2 = Hipomimia ligera pero evidente
3 = Hipomimia moderada, labios ocasionalmente abiertos
4 = Máscara facial, boca abierta

☐ ☐

20- TEMBLOR DE REPOSO

- 0 = Ausente
1 = Ligero y raramente presente
2 = Moderado en amplitud, intermitente
4 = Amplitud moderada, carácter casi continuo
5 = Amplitud marcada, carácter casi continuo

Cara	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mano D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mano I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pie D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pie I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21- TEMBLOR POSTURAL DE ACCION

- 0 = Ausente
1 = Ligero, presente en acción
2 = Moderado en amplitud, presente en acción
3 = Moderado en amplitud, postural y de acción
4 = Amplitud marcada, interfiere con alimentación

Mano D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mano I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22- RIGIDEZ AL MOVIMIENTO PASIVO DE LAS ARTICULACIONES. POSICION SENTADA

- 0 = Ausente
1 = Mínimo, solo aparece con maniobras
2 = Ligero a moderado
3 = Marcado, pero puede completarse el arco del movimiento
4 = Severo el arco se completa mal o no se completa

Cerv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mano D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mano I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pie D	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pie I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAMEN MOTOR (en on y off)**ON** **OFF****23- MANIOBRA DE PINZA, CADA MANO POR SEPARADO**

- 0 = Normal
 1 = Ligero enlentecimiento o disminución en amplitud
 2 = Alteración moderada, signos de fatiga
 3 = Perturbación grave, titubeos o interrupciones
 4 = Incapaz de realizar la prueba

Mano D ☐ ☐Mano I ☐ ☐**24- MANIOBRA DE PUÑO. CADA MANO POR SEPARADO**

- 0 = Normal
 1 = Ligero enlentecimiento o reducción de la amplitud
 2 = Alteración moderada, signos de fatiga
 3 = Perturbación grave, titubeos e interrupciones
 4 = Incapaz de realizar la prueba

Mano D ☐ ☐Mano I ☐ ☐**25- MOVIMIENTOS ALTERNANTES RAPIDOS DE PRONOSUPINACIÓN. DOS MANOS A LA VEZ**

- 0 = Normal
 1 = Ligero enlentecimiento o reducción de la amplitud
 2 = Alteración moderada, signos de fatiga
 3 = Perturbación grave, titubeos e interrupciones
 4 = Incapaz de realizar la prueba

Mano D ☐ ☐Mano I ☐ ☐**26- AGILIDAD DE LAS PIERNAS (GOLPEAR EL TALON CON EL SUELO RITMICAMENTE. LA AMPLITUD AL MENOS 10 cm.)**

- 0 = Normal
 1 = Ligero enlentecimiento o reducción de la amplitud
 2 = Alteración moderada, signos de fatiga
 3 = Perturbación grave, titubeos e interrupciones
 4 = Incapaz de realizar la prueba

Pie D ☐ ☐Pie I ☐ ☐**27- LEVANTARSE DE LA SILLA CON BRAZOS CRUZADOS**

- 0 = Normal
 1 = Lentamente, puede requerir mas de un intento
 2 = Requiere impulso con las manos
 3 = Tendencia a caer para atrás, aún no puede levantarse sin ayuda
 4 = Incapaz de levantarse sin ayuda

☐ ☐

EXAMEN MOTOR (en on y off)

ON OFF

28- POSTURA

☐ ☐

- 0 = Normal
- 1 = Ligeramente encorvado (puede considerarse normal para ancianos)
- 2 = Moderadamente encorvado (definitivamente anormal)
- 3 = Severamente encorvado, cifosis, puede haber inclinación lateral
- 4 = Flexión muy marcada y postura extremadamente anormal

29- ESTABILIDAD POSTURAL. TIRON HACIA ATRÁS CON EL PACIENTE PREVENIDO

- 0 = Normal
- 1 = Hay retropulsión pero se recupera sin ayuda
- 2 = Ausencia de respuesta postural, cae si no se le ayuda
- 3 = Muy inestable, pierde balance de forma espontanea
- 4 = Imposible el ortostatismo sin ayuda

☐ ☐

30- MARCHA

- 0 = Normal
- 1 = Marcha con pasos cortos, no hay festinación o propulsión
- 2 = Marcha con dificultad, festinación aunque aún es independiente
- 3 = Deambulación muy alterada, requiere ayuda
- 4 = Imposible la deambulación

☐ ☐

31- BRADIKINESIA COPRORAL

- 0 = Ausente
- 1 = Mínima lentitud, puede ser normal en algunas personas
- 2 = Lentitud de movimientos discreta pero netamente anormal o amplitud reducida
- 3 = Lentitud moderada
- 4 = Lentitud marcada

☐ ☐

PUNTUACION III

☐ ☐

NOMBRE:

FECHA:

SUBESCALA IV

COMPLICACIONES DE TERAPIA (últimos 7 días)

A- DISKINESIAS

32- DURACION DE DISCINESIAS

☐

- 0 = Nada
- 1 = 1 – 25 % del día
- 2 = 26 – 50 % del día
- 3 = 51 – 75 % el día
- 4 = 76 – 100 % del día

33- INCAPACIDAD DE LAS DISCINESIAS

☐

- 0 = No incapacidad
- 1 = Incapacidad ligera
- 2 = Incapacidad moderada
- 3 = Incapacidad severa
- 4 = Incapacidad total

34- DOLOR DE LAS DISCINESIAS

☐

- 0 = No dolorosas
- 1 = Ligeramente
- 2 = Moderadamente
- 3 = Severamente
- 4 = Muy severamente

35- PRESENCIA DE DISTONIA MATUTINA

☐

- 0 = No
- 1 = Si

B – FLUCTUACIONES CLINICAS

36- PERIODOS OFF PREDECIBLES

☐

- 0 = No
- 1 = Si

37- PERIODOS OFF IMPREDECIBLES

☐

- 0 = No
- 1 = Si

38- PERIODOS OFF ESPONTANEOS DE APARICION RAPIDA

☐

- 0 = No
- 1 = Si

COMPLICACION DE LA TERAPIA (7 últimos días)

39- DURACION DE PERIODO OFF?

- 0 = Nada
- 1 = 1 –25 % de el día
- 2 = 26 – 50 %
- 3 = 51 – 75 %
- 4 = 76 – 100 %

☐

B- OTRAS COMPLICACIONES

40- EL PACIENTE PRESENTA ANOREXIA, NAUSEAS O VOMITOS

- 0 = No
- 1 = Si

☐

41- PROBLEMAS DEL SUEÑO, INSOMNIO O HIPERSOMNIA

- 0 = No
- 1 = Si

☐

42- HIPOTENSION ORTOSTATICA SINTOMATICA?

- 0 = No
- 1 = Si

☐

SUBPUNTUACION IV

☐

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abercrombie ED, DeBoer P, Heeringa MJ. Biochemistry of somatodendritic dopamine release in substantia nigra: an in vivo comparison with striatal dopamine release. *Adv Pharmacol* 1998; 42:133-136.
2. Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2004; 351:1972-1977.
3. Adler CH, Stern MB, Vernon G, Hurting HI. Amantadine in advanced Parkinson disease: good use of an old drug. *J Neurol* 1997; 244:336-337.
4. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek MF, et al; Tolcapone Fluctuator Study Group III. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. *Arch Neurol* 1998; 55:1089-1095.
5. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16:448-458.
6. Ahlskog JE. I can't get no satisfaction. Still no neuroprotection for Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69:1476-1477.
7. Alegret M, Vallderiola F, Martí MJ, Pilleri M, Junqué C, Rumiá J, et al. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19:1463-1469.
8. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9:357-381.
9. Aminoff MJ. Treatment should not be initiated too soon in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59:562-565.
10. Anden NE, Hfuxe K, Hamberger B, Hokfelt T. A quantitative study on the nigro-neostriatal dopamine neuron system in the rat. *Acta Physiol Scand* 1966; 67:306-312.
11. Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Beer HF, Madeja UD, Leenders KL. [11C] raclopride and PET in previously untreated patients with Parkinson's disease: influence of L-dopa and lisuride therapy on striatal dopamine D2 receptors. *Neurology* 1994; 44:1325-1329.

12. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. *Age Ageing* 2001; 30:47-52.
13. Ashok PP, Radhakrishnan K, Sridharan R, Mousa ME. Epidemiology of Parkinson's disease in Benghazi, North-East Libya. *Clin Neurol Neurosurg* 1986; 88:109-113.
14. Assal F, Spahr L, Hadengue A, Rubbia-Brandt L, Burkhard PR. Tolcapone and fulminant hepatitis. *Lancet* 1998; 352:958.
15. Aubert I, Guigoni C, Hakansson K, Li Q, Dovero S, Barthe N, et al. Increased D1 dopamine receptor signaling in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol* 2005; 57:17-26.
16. Ballard P, Tetrad JW, Langston JW. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): 7 cases. *Neurology* 1985; 35:949-956.
17. Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: A review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2007; 21:1039-1055.
18. Bamford NS, Robinson S, Palmiter RD, Joyce JA, Moore C, Meshul CK. Dopamine modulates release from corticostriatal terminals. *J Neurosci* 2004; 24:9541-9552.
19. Bankiewicz KS, Forsayeth J, Eberling JL, Sánchez-Pernaute R, Pivrotto P, Bringas J, et al. Long-term clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV-hAADC. *Mol Ther* 2006; 14:564-570.
20. Barbeau A. L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Can Med Assoc J* 1969; 101:59-68.
21. Barbeau A, Gillo-Joffroy L, Mars H. Treatment of Parkinson's disease with levodopa and Ro 4-4602. *Clin Pharmacol Therapeut* 1971; 12:353-359.
22. Barbeau A. Six years of high-level levodopa therapy in severely akinetic Parkinsonian patients. *Arch Neurol* 1976; 33:333-338.
23. Barbeau A. High-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients: twelve years later. In: Rinne UK, Klinger M, Stammer G. *Parkinson's disease: current progress and management*. Amsterdam: Elsevier; 1980. p. 229-239.

24. Bedard PJ, Blanchet PJ, Levesque D, Soghomonian JJ, Grondin R, Morissette M, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 1999; 14:4-8.
25. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004; 62:734-741.
26. Berg D, Niwar M, Maass S, Zimprich A, Möller JC, Wuellner U, et al. Alpha-synuclein and Parkinson's disease: Implications from the screening of more than 1900 patients. *Mov Disord* 2005; 20:1191-1194.
27. Bergmann KJ, Mendoza MR, Yahr MD. Parkinson's disease and long-term levodopa therapy. *Adv Neurol* 1987; 45:463-467.
28. Bezard E, Gross CE, Brotchie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends Neurosci* 2003; 26:215-221.
29. Bezard E, Gross CE, Qin Li, GurevichVV, Benovic JL, Gurevich EV. Levodopa reverses the MPTP-induced elevation of the arrestin2 and GRK6 expression and enhanced ERK activation in monkey brain. *Neurobiol Dis* 2005; 18:323-335.
30. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of Parkinson's disease in the Parsi community of Bombay, India. *Ann Neurol* 1988; 45:1321-1323.
31. Bhidayasiri R, Truong DD. Motor complications in Parkinson disease: clinical manifestations and management. *J Neurol Sci* 2008; 266:204-215.
32. Bibbiani F, Constantini LC, Patel R, Chase TN. Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates. *Exp Neurol* 2005; 192:73-78.
33. Bilbao G, Ruiz-Ortega JA, Miguens N, Ulibarri I, Linazasoro G, Gómez-Urquijo S, et al. Electrophysiological characterization of substantia nigra dopaminergic neurons in partially lesioned rats: effects of subthalamotomy and levodopa treatment. *Brain Res* 2006; 1084:175-184.
34. Blanchet PJ, Calon F, Martel JC, Bédard PJ, Di Paolo T, Walters RR, et al. Continuous administration decreases and pulsatile administration

increases behavioral sensitivity to a novel dopamine D2 agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272:854-859.

35. Blanchet PJ, Allard P, Gregorie L, Tardif F, Bedard PJ. Risk factors for peak dose dyskinesia in 100 levodopa-treated parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci* 1996; 23:189-193.

36. Blin J, Bonnet AM, Agid Y. Does levodopa aggravate Parkinson's disease? *Neurology* 1988; 38:1410-1416.

37. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol* 1997; 37:23-27.

38. Bonuccelli U, del Dotto P. New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67:S30-S38.

39. Borg M, Bayreuther C. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164:310-321.

40. Bower JH, Maraganore DM, McDonell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999; 52:1214-1220.

41. Boyce S, Rupniak NM, Stevenson MJ, Iversen SD. Nigrostriatal damage is required for induction of dyskinesias by L-dopa in squirrel monkeys. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13:448-458.

42. Boyce S, Clarke CE, Luquin R, Peggs D, Robertson RG, Mitchell IJ, et al. Induction of chorea and dystonia in parkinsonian primates. *Mov Disord* 1990; 5:3-7.

43. Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RA, Jansen EN. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46:15-31.

44. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. PKDS009 Study Group. The longacting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004; 18:733-746.

45. Brannan T, Yahr MD. Comparative study of selegiline plus L-dopa-carbidopa versus L-dopa-carbidopa alone in the treatment of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 37:95-98.

46. Bras J, Guerreiro R, Ribeiro M, Morgadinho A, Januario C, Dias M, et al. Analysis of Parkinson disease patients from Portugal for mutations in SNCA, PRKN, PINK1 and LRRK2. *BMC Neurology* 2008; 8:1.
47. Bravi D, Mouradian MM; Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanism. *Ann Neurol* 1994; 36:27-31.
48. Brotchie JM. The neural mechanism underlying levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47:105-114.
49. Brotchie JM. Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2005; 20:919-931.
50. Brown JM, Hanson GR, Fleckenstein AE. Regulation of the vesicular monoamine transporter-2: a novel mechanism for cocaine and other psychostimulants. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:762-767.
51. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, Montastruc JL, Stocchi F; 043 Study Group. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm* 2002; 109:489-502.
52. Calaghan N, McIlroy M, M OC. An extended clinical trial to compare levodopa and amantadine used as single drugs with both drugs used in combination in Parkinson's disease. *Irish J Med Sci* 1974; 143:79-85.
53. Calne DB, Stern GM, Spiers AS, Laurence DR. L-dopa in idiopathic Parkinsonism. *Lancet* 1969; 2:973-976.
54. Calne DB, Teychenne PF, Claveria LE, Eastman R, Greenacre JK, Petrie A. Bromocriptine in Parkinsonism. *BMJ* 1974; 4:442-444.
55. Calon F, Grondin R, Morissette M, Goulet M, Blanchet PJ, Di Paolo T, et al. Molecular basis of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000; 47:S70-S78.
56. Calon F, Tahar AH, Blanchet PJ, Morissette M, Grondin R, Goulet M, et al. Dopamine receptor stimulation: behavioral and biochemical consequences. *Trends in Neurosci* 2000; 23:S92-S100.
57. Calon F, Dridi M, Hornykiewicz O, Bédard PJ, Rajput AH, Di Paolo T. Increased adenosine A2A receptors in the brain of Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Brain* 2004; 127:1075-1084.

58. Campbell JB. Long-term treatment of Parkinson's disease with levodopa. *Neurology* 1970; 20:18-22.
59. Canteras NS, Shammah-Lagnado SJ, Silva BA, Ricardo JA. Somatosensory inputs to the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res* 1988; 458:53-64.
60. Caraceni T, Scigliano G, Musicco M. The occurrence of motor fluctuations in parkinsonian patients treated long term with levodopa: role of early treatment and disease progression. *Neurology* 1991; 41:380-384.
61. Carlsson A. Thirty years of dopamine research. *Adv Neurol* 1993; 60:1-10.
62. Castle M, Aymerich MS, Sánchez-Escobar C. Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: Ipsi and contralateral projections. *J Comp Neurol* 2005; 483:143-153.
63. Castro A, Valldeoriola F, Linazasoro G, Rodríguez-Oroz MC, Stochi F, Marín C et al. Optimización del uso de la levodopa en la Enfermedad de Parkinson: papel de la combinación levodopa-carbidopa-entacapona. *Neurología* 2005; 20:180-188.
64. Caudle WM, Richardson JR, Wang MZ, Taylor TN, Guillot TS, McCormack AL, et al. Reduced vesicular storage of dopamine causes progressive nigrostriatal neurodegeneration. *J Neurosci* 2007; 27:8138-8148.
65. Caudle WM, Colebrooke RE, Emson PC, Millar GW. Altered vesicular dopamine storage in Parkinson's disease: a premature demise. *Trends Neurosci* 2008; 31:303-308.
66. Cedarbaum JM, Gandy SE, McDowell FH. "Early" initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuations, dyskinesias, or dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41:622-629.
67. Cenci MA. Dopamine dysregulation of movement control in L-dopa-induced dyskinesia. *Trend Neurosci* 2007;30:236-243.
68. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005; 20:224-230.

69. Chase TN. Levodopa therapy: consequences of the non physiologic replacement of dopamina. *Neurology* 1998; 50:S17-S25.
70. Chase TN, Oh JD, Blanchet PJ. Neostriatal mechanisms in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51:S30-S35.
71. Chase DL, Pepper JS, Koelle MR. Mechanism of extrasynaptic dopamine signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Neurosci* 2004; 7:1096-1103.
72. Chaudhuri K, Healy, Schapira A. Non motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology* 2006; 5:235-245.
73. Clarke CE. Does levodopa therapy delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence. *Mov Disord* 1995; 10:250-256.
74. Coggan JS, Bartol TM, Esquenazi E, Stiles JR, Lamont S, Matone ME, et al. Evidence of ectopic neurotransmission at a neuronal synapse. *Science* 2005; 309:446-451.
75. Cohen G. Oxy-radical toxicity in catecholamine neurons. *Neurotoxicology* 1984; 5:77-82.
76. Colosimo C, Albaneses A, Hughes AJ, de Bruin UM, Lees AJ. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52:294-298.
77. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:573-576.
78. Coronas V, Bantubungi K, Fombonne J, Krantic S, Schiffmann SN, Roger M. Dopamine D3 receptor stimulation promotes the proliferation of cells derived from the post-natal subventricular zone. *J Neurochem* 2004; 91:1292-1301.
79. Cossette M, Levesque M, Parent A. Extrastriatal dopaminergic innervation of human basal ganglia. *Neurosci Res* 1999; 34:51-54.
80. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276:374-379.
81. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Experimental treatment of parkinsonism with L-Dopa. *Neurology* 1968; 18:276-277.

82. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. L-dopa in Parkinson's syndrome. *N Engl J Med* 1969; 281:272.
83. Cragg SJ, Baufreton J, Xue Y. Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci* 2004; 20:1788-1802.
84. Dallos V, Heathfield K, Stone P, Allen FA. Use of amantadine in Parkinson's disease: results of a double-blind trial. *BMJ* 1970; 4:24-26.
85. Damiano AM, McGrath MM, Willian MK, Snyder CF, LeWitt PA, Reyes PF, et al. Evaluation of a measurement strategy for Parkinson's disease: assesing patient helath-related quality of life. *Qual Life Res* 2000; 9:87-100.
86. Damier P, Viallet F, Ziegler M, Bourdeix I, Rerat K. Levodopa/DDCI and entacapone is the preferred treatment for Parkinson's disease patients with motor fluctuations in routine practice: a retrospective, observational analysis of a large French cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15:643-648.
87. De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Mak E, Calne DB, Stoessl AJ. Presynaptic mechanism s of motor fluctuations in Parkinson's disease: a probabilistic model. *Brain* 2004; 127:888-899.
88. De la Fuente-Fernández R, Sossi V, Huang Z, Furtado S, Lu JQ, Calne DB, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 2004; 127:2747-2754.
89. De la Fuente-Fernández R. Presynaptic mechanism of motor complications in parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007; 64:141-143.
90. De Gaspari C, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorfine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:450-453.
91. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartiques JF, Amaducci L, López-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Europarkinson Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:10-15.
92. De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartiques JF, Baldereschi M, et al; Neurologic Diseases in The Elderly Research Group.

Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54:S21-S23.

93. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13:281-285.

94. Deng P, Zhang Y, Xu ZC. Involvement of I(h) in dopamine modulation of tonic firing in striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* 2007; 27:3148-3156.

95. Denny AP, Behari M. Motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 165:18-23.

96. Derost PP, Ouchchane L, Morand D, Ulla M, Llorca PM, Barget M et al. Is DBS-STN appropriated to treat severe parkinson's disease in an elderly population?. *Neurology* 2007; 68:1345-1355.

97. Descarries L, Watkins KC, García S. Dual character, asynaptic and synaptic of the dopamine innervation in adult rat neostriatum: a quantitative autoradiographic and immunocytochemical analysis. *J Comp Neurol* 1996; 375:167-186.

98. Deuschl G, Shade-Brittinger C, Krack P, Volkman J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355:896-908.

99. Di Fonzo A, Rohé CF, Ferreira J, Chien HF, Vacca L, Stocchi F, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365:412-415.

100. Dodel RC, Berger K, Oertel WH. Health-related quality of life and healthcare utilisation in patients with Parkinson's disease: impact of motor fluctuations and dyskinesias. *Pharmacoeconomics* 2001; 19:1013-1038.

101. Dommett E, Coizet V, Blaha CD. How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science* 2005; 307:1476-1479.

102. Dupont E, Mikkelsen B, Jakobsen J. Mesulergine in early Parkinson's disease: a double blind controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:390-395.

103. Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of the novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1996; 93:14-20.

104. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:151-166.
105. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr* 1960; 38:1236-1239.
106. Ekesbo A, Rydin E, Tortesson R, Sydow O, Laengstrom B, Tedroff J. Dopamine autoreceptor function is lost in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52:120-125.
107. Elbaz A. LRRK2: bridging the gap between sporadic and hereditary Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008; 7:562-564.
108. Encarnacion EV, Hauser RA. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life, and treatments. *Eur Neurol* 2008; 60:57-66.
109. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tay YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59:852-858.
110. Fahn S. Parkinson's disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Arch Neurol* 1999; 56:529-535.
111. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2498-2508.
112. Fahn S; Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 2005; 252:37-42.
113. Fahn S; Przedborski S. Parkinsonism. In: Rowland, LP, ed. *Merritt's neurology*. 11th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;828-846.
114. Falardeau P, Bouchard S, Bedard OPJ. Behavioral and biochemistry effects of chronic treatment with D1 and/or D2 dopamine agonist in MPTP monkeys. *Europ J Pharmacol* 1988; 150:59-66.
115. Farrer M, Chan P, Chen R, Tan L, Lincoln S, Hernandez D, et al. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001; 50:293-300.

116. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114:2283-2301.
117. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1991; 1:1-47.
118. Ferreira JJ, Almeida L, Cunha L, Ticmeanu M, Rosa MM, Januário C, et al. Effects of Nebicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity, and motor fluctuations in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:2-18.
119. Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 2003; 6:968-973.
120. Francois C, Savy C, Jan C. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *J Comp Neurol* 2000; 425:121-129.
121. Friedman A. Levodopa-induced dyskinesias: clinical observations. *J Neurol* 1985; 232:29-31.
122. Fung VS, Herawati L, Wan Y. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. *Mov Disord* 2008; [Epub ahead of print].
123. Galván A, Floran B, Erlij D, Aceves J. Intrapallidal dopamine restores motor deficits induced by 6-hydroxydopamine in the rat. *J Neural Transm* 2001; 108:153-166.
124. García Ruiz PJ. Prehistory of Parkinson's disease. *Neurología* 2004; 19:735-737.
125. García Ruiz PJ, Meseguer E, del Val J, Vázquez A, Sánchez V, Vázquez A. Motor complications in Parkinson's disease: a prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27:49-52.
126. García Ruiz PJ. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion for severe insomnia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21:727-728.
127. García Ruiz PJ, Ruiz Ezquerro JJ, García Torres A, Fanjul S. Ancient descriptions of movement disorders: Cathedral El Burgo de Osma (Soria, Spain). *J Neurol* 2006; 253:731-734.
128. García Ruiz PJ, Sesar A, Ares B, Castro A, Alonso F, Álvarez M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in

advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23:1130-1136.

129. Gelb GJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56:33-39.

130. Gerfen CR, Herkenham M, Thibault J. The neostriatal mosaic: II. Patch and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *J Neurosci* 1987; 7:3915-3934.

131. Gesi M, Soldani P, Giorgi FS, Santinami A, Bonaccorsi I, Fornai F. The role of the locus coeruleus in the development of parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:655-668.

132. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:745-752.

133. Giladi N. Gait disturbances in advanced stages of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86:273-278.

134. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365:415-416.

135. Glennon JC, Van Scharrenburg G, Ronken E, Hesselink MB, Reinders JH, Van Der Neut M, et al. In vitro characterization of SLV308: a novel partial dopamine D2 and D3 receptor agonist and serotonin 5-HT1A receptor agonist. *Synapse* 2006; 60:599-608.

136. Godwin-Austen RB, Tomlinson EB, Frears CC, Kok HW. Effects of L-dopa in Parkinson's disease. *Lancet* 1969; 2:165-168.

137. Godwin-Austen RB, Frears CC, Bergmann S, Parkes JD, Knill-Jones RP. Combined treatment of Parkinsonism with L-dopa and amantadine. *Lancet* 1970; 2: 383-385.

138. Goetz CG, Koller W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17:S1-S166.

139. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; 20:523-539.

140. Goetz CG, Laska E, Hicking C, Damier P, Müller T, Nutt J, et al. Placebo influences on dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:700-707.
141. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology* 1991; 41:168-173.
142. Gómez M, Fernández A. Terapia génica en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2007; 22:27-38.
143. Gonon F. Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum in vivo. *J Neurosci* 1997; 17:5972-5978.
144. Granado N, Ortiz O, Suárez LH, Martín ED, Cena V, Solis JM, et al. D1 but not D5 dopamine receptors are critical for LTP, spatial learning, and LTP-induced arc and zif268 expression in the hippocampus. *Cereb Cortex* 2007; 18:1-12.
145. Grandas F, Galiano ML, Tabernero C. Risk factors for levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999; 246:1127-1133.
146. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbes A, Turner K, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:465-469.
147. Grosset KA, Macphee G, Pal G, Stewart D, Watt A, Davie J, et al. Problematic gambling on dopamine agonist: not such a rarity. *Mov Disord* 2006; 21:2206-2208.
148. Guigoni C, Dovero S, Aubert I, Li Q, Bioulac BH, Bloch B, et al. Levodopa-induced dyskinesia in MPTP-treated macaques is not dependent on the extent and pattern of nigrostriatal lesioning. *Eur J Neurosci* 2005; 22:283-287.
149. Gulley JM, Zahniser NR. Rapid regulation of dopamine transporter function by substrates, blockers and presynaptic receptor ligands. *Eur J Pharmacol* 2003; 479:139-152.
150. Gunzler SA, Koudelka C, Carlson NE, Pavel M, Nutt JG. Effect of low concentrations of apomorphine on parkinsonism in a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Arch Neurol* 2008; 65:193-198.

151. Hadj Tahar A, Gregoire L, Bangassoro E, Bedard PJ. Sustained cabergoline treatment reverses levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23:195-202.

152. Hallet PJ, Brotchie JM. Striatal delta opioid receptor binding in experimental models of Parkinson's disease and dyskinesia. *Mov Disord* 2007; 22:28-40.

153. Hartmann A, Michel PP, Troadec JD, Mouatt-Prigent A, Faucheux BA, Ruberg M, et al. Is Bax a mitochondrial mediator in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease? *J Neurochem* 2001; 76:1785-1793.

154. Hartmann A, Mouatt-Prigent A, Vila M, Abbas N, Perier C, Faucheux BA, Vyas S, Hirsch EC. Increased expression and redistribution of the antiapoptotic molecule Bcl-xL in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2002; 10:28-32.

155. Hauser RA, Hubble JP, Truong DD. Randomized trial of the adenosine A2A receptor antagonist istradefylline advanced PD, *Neurology* 2003; 61:297-303.

156. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Stoessl A, Watts RL, Poewe W, De Deyn PP, Lang AE. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007; 22:2409-2417.

157. Hazrati LN, Parent A. Projection from the external pallidum to the reticular thalamic nucleus in the squirrel monkey. *Brain Res* 1991; 550:142-146.

158. Hely MA, Morris JG, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Rail D, et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:903-910.

159. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Traficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-199.

160. Henderson JM, Schleimer SB, Allbutt H. Behavioural effects of parafascicular thalamic lesions in an animal model of parkinsonism. *Behav Brain Res* 2005; 162:222-232.

161. Hermanowicz N. Drug therapy for Parkinson's disease. *Semin Neurol* 2007; 27:97-105.

162. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52:276-284.

163. Hilker R, Klein C, Ghaemi M, Kis B, Strotmann T, Ozelius LJ, et al. Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. *Ann Neurol* 2001; 49:367-376.

164. Hilker R, Voges J, Ghaemi M, Lehrke R, Rudolf J, Koulousakis A, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine-concentrations in parkinsonian humans. *Mov Disord* 2003; 18:41-48.

165. Hill MP, Bezard E, McGuire SG, Crossman AR, Brotchie JM, Michel A, et al. Novel antiepileptic drug levetiracetam decreases dyskinesia elicited by L-dopa and ropinirole in the MPTP-lesioned marmoset. *Mov Disord* 2003; 18:1301-1305.

166. Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988; 334:345-348.

167. Hirsch EC. Nigrostriatal system plasticity in Parkinson's disease: effect of dopaminergic denervation and treatment. *Ann Neurol* 2000; 47:115-121.

168. Hisata J. Final supplemental environmental impact statement. Lake and stream rehabilitation: rotenone use and health risks. Washington Department of Fish and Wildlife, 2002.

169. Hoehn MMM. Parkinsonism treated with levodopa: progression and mortality. *J Neural Trans* 1983; 19:253-264.

170. Hofmann WW, Ryan RL. A controlled study of L-dopa in Parkinson's disease. *Cal Med* 1970; 112:9-14.

171. Holloway RG, Dick AW. Clinical trial end points: on the road to nowhere? *Neurology* 2002; 58:679-686.

172. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, et al; Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for

Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol 2004; 61:1044-1053.

173. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. Neurology 1992; 42:1142-1146.

174. Hughes AJ, Daniel SE, Kildorf L, Lees AJ. Accuracy of the clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-184.

175. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch Neurol 1993; 50:140-148.

176. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. Neurology 2001; 57:1497-1499.

177. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Sholomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndroms in a specialist movement disorder service. Brain 2002; 125:861-870.

178. Hundemer HP, Lledo A, van Laar T, Quail D, Oertel W, Schwarz J, et al. The safety of pergolide monotherapy in early-stage Parkinson's disease. One-year interim analysis of a 3-year double-blind, randomized study of pergolide versus levodopa. Mov Disord 2000; 15:115.

179. Hunter KR, Boakes AJ, Laurence DR, Stern GM. Monoamine oxidase inhibitors and L-dopa. BMJ 1970; 3:388.

180. Jan C, Francois C, Tande D. Dopaminergic innervation of the pallidum in the normal state, in MPTP-treated monkeys and in parkinsonian patients. Eur J Neurosci 2000; 12:4525-4535.

181. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson's disease. Arch Neurol 2000; 57:369-372.

182. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. Mov Disord 2005; 20:S11-S16.

183. Jankovic J, Watts RL, Martin W, Boroojerdi B. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson's disease. Arch Neurol 2007; 64:676-682.

184. Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesias in MPTP-treated primates. Ann Neurol 2000; 47:90-104

185. Jenner P, Obeso JA. Origen de las discinesias inducidas por levodopa: estudios en el modelo del mono tratado con MPTP. *Neurología* 2003; 18:19-23.
186. Jenner P. Dopamine agonist, receptor selectivity and dyskinesia induction in parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: S3-S7.
187. Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 2004; 62:S47-S55.
188. Johnston TH, Brotchie JM. Drugs in development for Parkinson's disease: an update. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7:25-32.
189. Juri C, Chaná P. Levodopa en la enfermedad de Parkinson. ¿Qué hemos aprendido? *Rev Med Chile* 2006; 134:893-901.
190. Juri C, Aguirre-M C, Viviani-G P, Chana-Cuevas P. Risk factors associated with the development of motor complications in Parkinson's disease. A study in a Chilean population. *Rev Neurol* 2007; 45:77-80.
191. Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, Taylor JP, Lincoln S, Aasly J, et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am J Hum Genet* 2005; 76:672-680.
192. Kannari K, Shen H, Arai A, Tomiyama M, Baba M. Reuptake of l-dopa derived extracellular dopamine in the striatum with dopaminergic denervation via serotonin transporters. *Neurosci Lett* 2006; 402:62-65.
193. Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002; 17:188-191.
194. Katzenschlager R, Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol* 2002; 249:19-24.
195. Katzenschlager R, Manson AJ, Evans A, Watt H, Lees AJ. Low dose quetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double blind cross over study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:295-297.
196. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005; 20:151-157.

197. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ; Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008; 71:474-480.
198. Khan N, Graham E, Critchley P. Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* 2003; 126:1279-1292.
199. Kim HJ, Kim JY, Ha Paek S, Jeon BS. Novel pattern of levodopa-related motor fluctuations: 'paradoxical' on. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14:281-285.
200. Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S. Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurosci* 2005; 25:8611-8619.
201. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392:605-608.
202. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 1992; 42:6-16.
203. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R; the Carbidopa/Levodopa Study Group. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD. A 5-year randomized multicenter study. *Neurology* 1999; 53:1012-1019.
204. Konitsiotis S, Blanchet PJ, Verhagen L, Lamers E, Chase TN. AMPA receptor blockade improves levodopa-induced dyskinesia in MPTP monkeys. *Neurology* 2000; 54:1589-1595.
205. Koos T, Tepper JM. Dual cholinergic control of fast-spiking interneurons in the neostriatum. *J Neurosci* 2002; 22:529-535.
206. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S. A 3 year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53:364-370.
207. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41:202-205.

208. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349:1925-1934.

209. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18:106-108.

210. Kumar A, Huang Z, de la Fuente-Fernández R. Mechanisms of motor complications of treatment in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003; 91:193-201.

211. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2005; 20:342-344.

212. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999; 52:302-308.

213. Langrall HM, Joseph C. Status of the clinical evaluation of levodopa in the treatment of Parkinson's disease and syndrome. *Clin Pharmacol Therapeut* 1971; 12:323-331.

214. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219:979-980.

215. Langston JW. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59:591-596.

216. Larsen JP, Boas J, the Norwegian-Danish Study Group. The effects of early selegiline therapy on long-term levodopa treatment and parkinsonian disability: an interim analysis of a Norwegian-Danish 5-year study. *Mov Disord* 1997; 12:175-182.

217. Larsen JP, Boas J, Erdal JE, the Norwegian Danish Study Group. Does selegiline modify the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-year study. *Eur J Neurol* 1999; 6:539-547.

218. Larsen JP, Boas J and The Norwegian-Danish Study Group. The effects of early selegiline therapy on long-term levodopa treatment and parkinsonian disability: an interim analysis of a Norwegian-Danish 5-year study. *Mov Disord* 2001; 12:175-182.

219. Le WD, Jankovic J, Xie W, Appel SH. Antioxidant property of pramipexole independent of dopamine receptor activation in neuroprotection. *J Neural Transm* 2000; 107:1165-1173.
220. Lee CS, Cenci MA, Schulze M, Björklund A. Embryonic ventral mesencephalic grafts improve levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123:1365-1379.
221. Lee EA, Lee WY, Kim YS, Kang UJ. The effects of chronic L-dopa therapy on pharmacodynamic parameters in a rat model of motor response fluctuations. *Exp Neurol* 2003; 184:304-312.
222. Lee J, Zhu WM, Stanic D, Finkelstein DI, Horne MH, Henderson J, et al. Sprouting of dopamine terminals and altered dopamine release and uptake in Parkinsonian dyskinesia. *Brain* 2008; 131:1574-1587.
223. Lee JE, Sweet RD, McDowell FH. Treatment of Parkinsonism with levodopa. Follow-up after 2 years of treatment. *Ann Int Med* 1971; 75:703-708.
224. Leegwater-Kim J, Waters C. Role of tolcapone in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2007; 7:1649-1657.
225. Lees AJ, Stern GM. Sustained low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease: a 3-year follow-up. *Adv Neurol* 1983; 37:9-15.
226. Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311:1602-1607.
227. Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14:83-93.
228. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord* 2008; 23:777-783.
229. Lei W, Jiao Y, Del Mar N, Reiner A. Evidence for differential cortical input to direct pathway versus indirect pathway striatal projection neurons in rats. *J Neurosci* 2004; 24:8289-8299.
230. Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998; 395:451-452.
231. LeWitt PA. Subcutaneously administered apomorphine. Pharmacokinetics and metabolism. *Neurology* 2004; 62:S8-S11.

232. LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, Tuite PJ, Mori A, Chaikin P, et al; 6002-US-005 Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol* 2008; 63:295-302.
233. Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Rui DY, Bolis CL, et al. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* 1985; 42:655-657.
234. Lim E. A walk through the management of Parkinson's disease. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34:188-195.
235. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonism signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345:91-95.
236. Linazasoro G, Obeso JA, Gómez JC, Martínez M, Antonini A, Leenders KL. Modification of dopamine D2 receptor activity by pergolide in Parkinson's disease: an in vivo study by PET. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:277-281.
237. Linazasoro G, Leenders KL. PET studies and physiopathology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127:E15.
238. Linazasoro G, Antonini A, Maguire RP, Leenders KL. Pharmacological and PET studies in patients with Parkinson's disease and a short duration-motor response: implications in the pathophysiology of motor complications. *J Neural Transm* 2004; 111:497-509.
239. Linazasoro G. New ideas on the pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: age, genes and neural plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:391-397.
240. Linazasoro G. Diagnóstico inicial de la enfermedad de Parkinson: dudas y certezas. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:S3-S10.
241. Linazasoro G. Pathophysiology of motor complications in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007; 64:137-140.
242. Linazasoro G. Inicio de la terapia dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson: seis buenas razones para no retrasarlo. *Neurología* 2008; 23:299-305.

243. Linazasoro G, Van Blercom N, Ugedo L, Ruiz Ortega JA. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: life beyond dopamine D2/D3 receptors? *J Neurol Transm* 2008; 115:431-441.
244. Linazasoro G; Spanish Dopamine Agonists Study Group. Conversion from dopamine agonists to cabergoline: an open-label trial in 128 patients with advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:19-24.
245. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YS, Chen SY, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997; 48:1583-1588.
246. Lloyd KG, Davidson L, Hornykiewicz O. The neurochemistry of Parkinson's disease: effect of L-dopa therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 195:453-464.
247. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, Wood NW, De Michele G, Bonnet AM, et al. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 2003; 54:176-185.
248. López A, Muñoz A, Guerra MJ, Labandeira-García JL. Mechanism of effects of exogenous levodopa on the dopamine-denervated striatum. *Neuroscience* 2001; 103:639-651.
249. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000; 342:1560-1567.
250. Lyons KE, Hubble JP, Troster AI, Pahwa R, Koller WC. Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:118-121.
251. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123:665-676.
252. Manning-Bog AB, McCormack AL, Purisai MG, Bolin LM, Di Monte DA. Alpha-synuclein overexpression protects against paraquat-induced neurodegeneration. *J Neurosci* 2003; 23:3095-3099.
253. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002; 17:1235-1241.

254. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of parkinson's disease.: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002; 17:1235-1241.
255. Marder K, Levy G, Louis ED, Mejia-Santana H, Ciappa A, Tycko B, et al. Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54:507-513.
256. Markham CH. The choreoathetoid movement disorder induced by levodopa. *Clin Pharmacol Therapeut* 1971; 12:340-343.
257. Markham CH, Diamond SG. Evidence to support early levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1981; 31:125-131.
258. Mars H, Libman I, Schwartz AM, Gillo-Joffroy L, Barbeau A. L-dopa in Parkinson's disease. Results of a co-operative study in the Montreal area. *Can Psychiatric Assoc J* 1972; 17:123-131.
259. Martignoni E, Riboldazzi G, Calandrella D, Riva N. Motor complications of Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24:S27-S29.
260. Martin WE. Adverse reactions during treatment of parkinson's disease with levodopa. *JAMA* 1971; 216:1979-1983.
261. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. A controlled study comparing trihexyphenidyl hydrochloride plus levodopa with placebo plus levodopa in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1974; 24:912-919.
262. Martin WE, Loewenson RB, Bilek MK, Resch JA, Baker AB. Long-term treatment of Parkinson's disease with levodopa. *J Chron Dis* 1974; 27:77-93.
263. Martínez-Corral M, Kulisevsky J. Pramipexole and Parkinson's disease, an update. *Rev Neurol* 2008; 46:49-52.
264. Martínez Martín P, Gil-Nagel A, Morlan Gracia L. Unified Parkinson's disease Rating Scale, characteristics and structure. *Mov Disord* 1994; 9:76-83.
265. Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta Neurol Scand* 1976; 53:81-102.
266. Mawdsley C. Treatment of Parkinsonism with Laevo-dopa. *Brit Med J* 1970; 331-337.

267. McCormack AL, Di Monte DA. Effects of L-dopa and other aminoacids against paraquat-induced nigrostriatal degeneration. *J Neurochem* 2003; 85:82-86.
268. McDowell F, Lee JE, Swift T, Sweet RD, Ogsbury JS, Kessler JT. Treatment of Parkinson's syndrome with L dihydroxyphenylalanine (levodopa). *Ann Int Med* 1970; 72:29-35.
269. McFarland HR. Levodopa therapy for Parkinson's disease. A first-year experience with outpatients in private practice. *Missouri Med* 1971; 68:843-847.
270. Meco G, Fabrizio E, Epifanio A, Di Raimondo G, Vanacore N, Morgante L. Levetiracetam in L-dopa-induced dyskinesias. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:102-103.
271. Melamed E, Ziv I, Djaldetti R. Management of motor complications in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:S379-S384.
272. Mercuri NB, Bernardi G. The "magic" of L-dopa: why is it the gold standard parkinson's disease therapy? *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:341-344.
273. Metman LV, Locatelli ER, Bravi D, Mouradian MM, Chase TN. Apomorphine responses in Parkinson's disease and the pathogenesis of motor complications. *Neurology* 1997; 48:369-372.
274. Metman LV, del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN. Amantadine for levodopa-induced dyslinsias. *Arch Neurol* 1999; 56:1383-1386.
275. Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: Hypotheses on the why, where, and what. *Mov Disord* 2000; 15:3-8.
276. Mitchell AW, Lewis SJ, Foltynie T, Baker RA. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127:1693-1705.
277. Milanov I, Kmetski TS, Lyons KE, Koller WC. Prevalence of Parkinson's disease in Bulgarian Gypsies. *Neuroepidemiology* 2000; 19:206-209.
278. Miyawaki E, Lyons K, Pahwa R, Tröster AI, Hubble J, Smith D, et al. Motor complications of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20:523-530.

279. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:996-1002.

280. Moeller JR, Eidelberg D. Divergent expression of regional metabolic topographies in Parkinson's disease and normal aging. *Brain* 1997; 120:2197-2206.

281. Mones RJ, Elizan TS. A short-term evaluation of L-dopa therapy in 34 patients with Parkinsonism. *J Mount Sinai Hospital N Y* 1969; 36:503-515.

282. Mones RJ, Elizan TS, Siegel GJ. Análisis of L-dopa induced dyskinesias in 51 patients with Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34:668-673.

283. Montastruc JL, Rascol O, Rascol A. A randomized controlled study of bromocriptine versus levodopa in previously untreated Parkinsonian patients: a 3-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:773-775.

284. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1034-1038.

285. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. Treatment of Parkinson's disease should begin with a dopamine agonist. *Mov Disord* 1999; 14:725-730.

286. Morgante L, Salemi G, Meneghini F, Di Rosa AE, Epifanio A, Grigoletto F, et al. Parkinson's disease survival: a population-based study. *Arch Neurol* 2000; 57:507-512.

287. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Chase TN. Motor fluctuations in parkinson's disease: Pathogenetic and therapeutic studies. *Ann Neurol* 1987; 22:475-479.

288. Mouradian MM; Heuser IJE, Baronti F, Fabbrini G, Juncos JL, Chase TN. Pathogenesis of dyskinesia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 25:523-526.

289. Muentner MD. Double-blind, placebo-controlled study of levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1970; 20:6-13.

290. Müller T, Russ H. Levodopa, motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1715-1730.
291. Murphy SF. Treatment of Parkinsonism with laevodopa. *Irish J Med Sci* 1971; 140:99-107.
292. Musch B, The Investigators Study Group. Evaluation of patients with Parkinson's disease treated with cabergoline alone in a 5-year comparative study of cabergoline versus levodopa: a subgroup analysis. *Mov Disord* 2000; 15:121.
293. Myllyla VV, Sotaniemi KA, Hakulinem P, Maki-Ikola O, Heinonen EH. Selegiline as the primary treatment of Parkinson's disease – a long-term double-blind study. *Acta Neurologica Scandinavica* 1997; 95:211-218.
294. Nambu A, Tokuno H, Hamada I. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 2000; 84:289-300.
295. Nambu A. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 2004; 143:461-466.
296. Nicholas AP, Lubin FD, Hallett PJ, Vattem P, Ravenscroft P, Bezard E, et al. Striatal histone modifications in models of levodopa-induced dyskinesia. *J Neurochem* 2008; 106:486-494.
297. Nichols WC, Pankratz N, Hernandez D, Paisan-Ruiz C, Jain S, Halter CA, et al. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365:410-412.
298. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:343-348.
299. Nimura T, Yamaguchi K, Ando T, Shibuya S, Oikawa T, Nakagawa A, et al. Attenuation of fluctuating striatal synaptic dopamine levels in patients with parkinson's disease in response to subthalamic nucleus stimulation: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 2005;103:968-973.
300. Nisbet AP, Foster OJ, Kingsbury A, Eve DJ, Daniel SE, Marsden CD, et al. Preproenkephalin and preprotachykinin messenger RNA expression in normal human basal ganglia and in Parkinson's disease. *Neuroscience* 1995; 66:361-376.

301. Nisenbaum ES, Berger TW. Functionally distinct subpopulations of striatal neurons are differentially regulated by GABAergic and dopaminergic inputs-I. In vivo analysis. *Neuroscience* 1992; 48:561-578.
302. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984; 310:483-488.
303. Nutt JG. On-off phenomenon: relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Neurol* 1987; 22:535-540.
304. Nutt JG. Levodopa-induced dyskinesias: review, observations, and speculations. *Neurology* 1990; 40:340-345.
305. Nutt JG, Holdorf HN. The response to levodopa in parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996; 39:561-573.
306. Nutt JG. Effect of COMT inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 2000; 55:S33-S37.
307. Nutt JG. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8:101-108.
308. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy versus oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:216-223.
309. Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius S. Enteral Levodopa/Carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:63-73.
310. Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG. Levodopa motor complications in parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23: S2-S7.
311. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Marín C, Alonso F, Zamarbide I, Lanciego JL, et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004; 62:S17-S30.
312. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Giménez-Roldán S, et al. Pergolide versus L-dopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 2006; 21:343-353.

313. Oertel W, Poewe W, Wolters E, De Deyn PP, Emre M, Kirsch C, et al. Effects of rivastigmine on tremor and other motor symptoms in patients with Parkinson's disease dementia: a retrospective analysis of a double-blind trial and an open-label extension. *Drug Saf* 2008; 31:79-94.
314. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50:S1-S57.
315. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonuccelli U, Damier P et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies. *Mov Disord* 2004; 19:997-1005.
316. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006; 5:677-687.
317. Olanow CW, Watkins PB. Tolcapone: an efficacy and safety review (2007). *Clin Neuropharmacol* 2007; 30:287-294.
318. Olivier V, Guibert B, Leviel V. Direct in vivo comparison of two mechanism releasing dopamine in the rat striatum. *Brain Res* 1995; 695:1-9.
319. Ondo WG, Sethi KD, Kricorian G. Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson disease and "wearing off" symptoms. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30:295-300.
320. Onofrj M, Paci C, Thomas A. Sudden appearance of invalidating dyskinesia-dystonia and off fluctuations after the introduction of levodopa in two dopaminomimetic drug naïve patients with stage IV Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:605-606.
321. Orioux G, Francois C, Feger J. Metabolic activity of excitatory parafascicular and pedunculo pontine inputs to the subthalamic nucleus in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2000; 97:79-88.
322. Paci C, Thomas A, Onofrj M. Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2001; 22:75-76.
323. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123:1767-1783.
324. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality

Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:983-995.

325. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2007; 68:1108-1115.

326. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44:595-600.

327. Pakkenberg H, Birket-Smith E, Dupont E, Hansen E, Mikkelsen B, Presthus J, et al. Parkinson's disease treated with Sinemet or Madopar. A controlled multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 1976; 53:376-385.

328. Pantelatos A, Fornadi F. Clinical features and medical treatment of Parkinson's disease in patient groups selected in accordance with age at onset. *Adv Neurol* 1993; 60:690-697.

329. Parkes JD, Baxter RC, Curzon G, Knill-Jones RP, Knott PJ, Marsden CD, et al. Treatment of Parkinson's disease with amantadine and levodopa. A one-year study. *Lancet* 1971; 1:1083-1086.

330. Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. *BMJ* 1993; 307:469-472.

331. Parkinson Study Group. DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46:1052-1060.

332. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328:176-183.

333. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39:37-45.

334. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997; 42:747-755.

335. Parkinson Study Group. Pramipexole vs Levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 284:1931-1938.

336. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002; 59:1937-1943.

337. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to asses the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression. JAMA 2002; 287:1653-1661.

338. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. Arch Neurol 2003; 60:1721-1728.

339. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol 2004; 61:561-566.

340. Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson disease? The results of Elldopa trial. Neurology 2004; 60:A80-1.

341. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol 2005; 62:241-248.

342. Parkinson Study Group. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. Neurology 2007; 69:1480-1490.

343. Pavese N, Evans AH, Tai YF, Hotton G, Brooks DJ, Lees AJ, et al. Clinical correlates of levodopa induced dopamine release in Parkinson's disease: a PET study imaging in Parkinson's disease: the role of monoamines in behavior. Neurology 2006; 67:1612-1617.

344. Pavón N, Martín AB, Mendiola A, Moratalla R. ERK phosphorylation and FosN expresion are associated with levodopa-induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice. Biological Psychiatry 2006; 59:64-74.

345. Pearce RK, Jackson M, Smith L, Jenner P, Marsden CD. Chronic L-dopa administration induces dyskinesias in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmoset (*Callithrix jacchus*). Mov Disord 1995; 10:731-740.

346. Pearce RKB, Banerji T, Jenner P, Marden CD. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than L-dopa in the MPTP-treated marmoset. *Mov Disord* 1998; 13:234-241.

347. Pearce RK, Hjeikkila M, Linden IB, Jenner P. Levodopa induces dyskinesias in normal monkeys: behavioral and pharmacokinetic observations. *Psychopharmacology* 2001; 156:402-409.

348. Péchevis M, Clarke CE, Vieregge P, Khoshnood B, Deschaseaux-Voinet C, Berdeaux G, et al. Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *Eur J Neurol* 2005; 12:956-963.

349. Pellicano C, Benincasa D, Giovannelli M, Buttarelli FR, Ruggieri S, Pontieri FE. Entacapone in elderly Parkinsonian patients experiencing levodopa-related wearing-off: a pilot study. *Neurol Res* 2008 Aug 7 [Epub ahead of print].

350. Piccini P, Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3:284-290.

351. Piccini P, Pavese N, Hagell P, Reimer J, Björklund A, Oertel WH, et al. Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in parkinson's disease. *Brain* 2005; 128:2977-86.

352. Picconi B, Centonze D, Hakansson K, Bemardi G, Greengard P, Fisone G, et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in levodopa-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 2003; 6:501-506.

353. Picconi B, Paillé V, Ghiglieri V, Bagetta V, Barone I, Lindgren HS, et al. L-DOPA dosage is critically involved in dyskinesia via loss of synaptic depotentiation. *Neurobiol Dis* 2008; 29:327-335.

354. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 1986; 36:1528-1530.

355. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253:2-6.

356. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: A double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6:513-520.

357. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276:2045-2047.

358. Potenza MN, Voon V, Weintraub D. Drug insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. *Neurology* 2007; 3:664-672.

359. Presthus J, Holmsen R. Appraisal of long-term levodopa treatment of Parkinsonism with special reference to therapy limiting factors. *Acta Neurologica Scandinavica* 1974; 50:774-790.

360. Price KS, Farley IJ, Hornykiewicz O. Neurochemistry of Parkinson's disease: relation between striatal and limbic dopamine. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1978; 19:293-300.

361. Quigley PM, Korotkov K, Baneyx F, Hol WG. The 1.6-A crystal structure of the class of chaperones represented by *Escherichia coli* Hsp31 reveals a putative catalytic triad. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:3137-3142.

362. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2:73-91.

363. Raiteri M, Cerrito F, Cervoni AM, Levi G. Dopamine can be released by two mechanisms differentially affected by the dopamine transport inhibitor nomifensine. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208:195-202.

364. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* 1984; 16:278-282.

365. Rajput AH, Stern W, Laverty WH. Chronic low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease: an argument for delaying levodopa therapy. *Neurology* 1984; 34:991-996.

366. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism. *Can Neurol Sci* 1991; 18:275-278.

367. Rajput AH, Fenton ME, Di Paolo T, Sitte H, Pifl C, Hornykiewicz O. Human brain dopamine metabolism in levodopa-induced dyskinesia and wearing-off. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10:221-226.

368. Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, PoeweWH, Stocchi F. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. *Mov Disord* 1998; 13:39-45.

369. Rascol O. L-dopa-induced peak-dose dyskinesias in patients with Parkinson's disease: a clinical pharmacologic approach. *Mov Disord* 1999; 14:19-32.

370. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, de Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1484-1491.

371. Rascol O, Olanow CW, Brooks D. A 2-year multicenter placebo-controlled, double-blind, parallel group study of the effect of riluzole on Parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2002; 17:39.

372. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365:947-954.

373. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, 56 Study Group. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord* 2006; 21:1884-1850.

374. Rascol O, Poewe W, Lees A, Arístin M, Salin L, Juhel N, et al; ADVANS Study Group. Tesofensine (NS 2330), a monoamine reuptake inhibitor, in patients with advanced Parkinson disease and motor fluctuations: the ADVANS Study. *Arch Neurol* 2008; 65:577-583.

375. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE. The role of radiotracer imaging in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64:208-215.

376. Reardon KA, Shiff M, Kempster PA. Evolution of motor fluctuations in Parkinson's disease: a longitudinal study over 6 years. *Mov Disord* 1999; 14:605-611.

377. Reef HE, Joffe R, Millett H. Treatment of severe parkinsonism with L-dopa. *S Afr Med J* 1971; 45:504-507.

378. Reveno WS, Bauer RB, Rosenbaum H. L-dopa treatment of Parkinsonism. *Geriatrics* 1971; 26:61-70.

379. Richards M, Marder K, Cote L. Interrater reliability of the unified Parkinson's disease rating scale motor examination. *Mov Disord* 1994; 9:89-91.

380. Rinne UK, Sonninen V, Siirtola T. L-dopa treatment in Parkinson's disease. *Europ Neurol* 1970; 4:348-369.

381. Rinne UK, Sonninen V, Siirtola T. Treatment of Parkinson's disease with L-dopa and decarboxylase inhibitor. *Zeitschrift fur Neurologie* 1972; 202:1-20.

382. Rinne UK, Birket-Smith E, Dupont E, Hansen E, Hyypä M, Marttila R, et al. Levodopa alone and in combination with a peripheral decarboxylase inhibitor benserazide (Madopar) in the treatment of Parkinson's disease: A controlled clinical trial. *J Neurol* 1975; 211:1-9.

383. Rinne UK. Combined bromocriptine-levodopa therapy early in Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35:1196-1198.

384. Rinne UK. Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5-year follow-up. *Neurology* 1987; 37:826-828.

385. Rinne UK. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:336-339.

386. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. The PKDS009 Collaborative Study Group. *Neurology* 1997; 48:363-368.

387. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55:23-30.

388. Rinne UK, Larsen JP, Siden A. Entacapone enhances the response to levodopa in Parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998; 51:1309-1314.

389. Riopelle RJ, Gawel MJ, Libman I, King DB, McLean DR, Pauls R, et al. A double-blind study of bromocriptine and L-dopa in de novo Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1988; 28:11-14.

390. Rodríguez M, Pereda E, González J, Abdala P, Obeso JA. How is firing activity of substantia nigra cells regulated? Relevance of pattern-code in the basal ganglia. *Synapse* 2003; 49:216-225.

391. Rodríguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, Ramos E, Linazasoro G, Rodríguez-Palmero M, et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamus nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55(suppl.6):S45-S51.
392. Rodríguez-Oroz MC, Zamarbide I, Pavón N, Grandas F, Obeso JA. Presentación clínica y fisiopatológica de las complicaciones motoras en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2002; 17:10-20.
393. Ruiz-Huete C, Bermejo PE, Terrón C, Anciones B. Rotigotine in the treatment of Parkinson's disease. A study on a sample of 150 patients. *Rev Neurol* 2008; 46:257-260.
394. Samanta J, Hauser RA. Dudoenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:657-664.
395. Sánchez-González MA, García-Cabezas MA, Rico B, Cavada C. The primate thalamus is a key target for brain dopamine. *J Neurosci* 2005; 25:6076-6083.
396. Sandy MS, Armstrong M, Tanner CM, Daly AK, Di Monte DA, Langston JW, et al. CYP2D6 allelic frequencies in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47:225-230.
397. Sato K, Hatano T, Yamashiro K, Kagohashi M, Nishioka K, Izawa N, et al.; Juntendo Parkinson Study Group. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord* 2006; 21:1384-1395.
398. Savola JM, Hill M, Engstrom M, Merivuori H, Wurster S, McGuire SG, et al. Fipamezole (JP-1730) is a potent alpha2 adrenergic receptor antagonist that reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:872-883.
399. Schapira A, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006; 59:559-562.
400. Schapira A. Future directions in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:S385-S391.
401. Scherfler C, Khan NL, Pavese N, Eunson L, Graham E, Lees AJ, et al. Striatal and cortical pre-and postsynaptic dopaminergic dysfunction in sporadic parkin-linked parkinsonism. *Brain* 2004; 127:1332-1342.

402. Schiffmann SN, Libert F, Vassart G, Vanderhaeghen JJ. Distribution of adenosine A2 receptor mRNA in the human brain. *Neurosci Lett* 1991; 130:177-181.
403. Schrag A, Ben-Schlomo, Brown R, Masden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited: clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998; 13:885-894.
404. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123:2297-2305.
405. Schrag A, Ben-Schlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol* 2002; 249:419-423.
406. Schults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al. Effects of coenzyme Q in early Parkinson's disease. Evidence in slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002; 59:1541-1550.
407. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80:1-27.
408. Schüpbach WM, Maltete D, Houeta JL, Tezenas du Montzel S, Mallet M, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of parkinson's disease. *Neurology* 2007; 68:267-271.
409. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969; 208:1168-1170.
410. Scotti G, Spinnler H. Amantadine and Huntington's chorea. *N Engl J Med* 1971; 285:1325-1326.
411. Shaw KM, Lees AJ, Stern GM. The impact of treatment with levodopa on Parkinson's disease. *Quart J Med* 1980; 49:283-293.
412. Shendelman S, Jonason A, Martinat C, Leete T, Abeliovich A. DJ-1 is a redox-dependent molecular chaperone that inhibits alpha-synuclein aggregate formation. *PloS Biol* 2004; 2:1764-1773.
413. Shih MC, Franco de Andrade LA, Amaro E, Carvalho A, Ballalai H, Wagner J, et al. Higher nigrostriatal dopamine neuron loss in early than late onset Parkinson's disease?-A [^{99m}Tc]-TRODAT-1 SPECT study. *Mov Disord* 2007; 22:863-867.

414. Shiman R, Akino M, Kaufman S. Solubilization and partial purification of tyrosine hydroxylase from bovine adrenal medulla. *J Biol Chem* 1971; 246:1330-1340.

415. Shoulson I. Pramipexole versus levodopa in early Parkinson's disease: the Randomized Controlled CALM-PD Trial. *Mov Disord* 2000; 15:4.

416. Siderowf A, McDermott M, Kiebutz K. Test-Retest reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord* 2002; 17:758-763.

417. Smith AD, Bolam JP. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends Neurosci* 1990; 13:259-265.

418. Smith Y, Bennett BD, Bolam JP. Synaptic relationships between dopaminergic afferents and cortical or thalamic input in the sensorimotor territory of the striatum in monkey. *J Comp Neurol* 1994; 344:1-19.

419. Smith LA, Jackson MJ, Hansard MJ, Maratos E, Jenner J. Effect of pulsatile administration of levodopa on dyskinesia induction in drug-naïve MPTP-treated common marmosets: effect of dose frequency of administration, and brain exposure. *Mov Disord* 2003; 18:487-495.

420. Stacy M, Galbreath A. Optimizing long-term therapy for Parkinson's disease: levodopa, dopamine agonists, and treatment-associated dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:51-56.

421. Stacy M, Galbreath A. Optimizing long-term therapy for Parkinson disease: options for treatment-associated dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:120-125.

422. Stacy M, Silver D, Mendis T, Sutton J, Mori A, Chaikin P, et al. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70:2233-2240.

423. Steiger M. Constant dopaminergic stimulation by transdermal delivery of dopamine ergic drugs: a new treatment paradigm in Parkinson's disease. *Eur J Nruol* 2008; 15:6-15.

424. Stocchi F, Vacca L, Berardelli A. Onofrj M, Manfredi M, Ruggieri S. Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; 250:822-826.

425. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olamow CW. Intermitent versus continuous administration of levodopa in advanced Parkinson's disease: a clinicopharmacological study. *Arch Neurol* 2005; 62:905-910.

426. Stocchi F. The levodopa wearing-off phenomenon in parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1399-1407.

427. Stocchi F, Hersch BP, Earl NL, Scott BL. Safety and tolerability of ropinirole 24-hour prolonged release in patients with early and advanced Parkinson's disease. Poster presentation P894, Movement Disorder Society 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; Kyoto, Japan: 2006.

428. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:976-982.

429. Suchowersky O; Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:968-975.

430. Sweet RD, McDowell FH. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa. Therapeutic results and survival of 100 patients. *Ann Int Med* 1975; 83:456-463.

431. Tanner CM, Kinori I, Goetz CG, Carvey PM, Klawans HL. Age at onset and clinical outcome in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35:276.

432. Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:427-430.

433. Tanner C, Goldman SM, Ross GW. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 90-103.

434. Thanvi BR, Lo TCN. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgrad Med* 2004; 80:452-458.
435. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:141-143.
436. Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 2005; 307:1642-1645.
437. Tolosa E, Capillodeo R, The Carbidopa/Levodopa Study Group. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Neurology* 1999; 53:1012-1019.
438. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:75-86.
439. Tse W. Optimizing pharmacotherapy: strategies to manage the wearing-off phenomenon. *J Am Med Dir Assoc* 2006; 7:12-17.
440. Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, Muenter MD, Atkinson EJ, Cha RH, et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology* 1993; 43:1918-1926.
441. Vajda FJ, Donnan GA, Bladin PF. Patterns of response to levodopa in Parkinson's disease. *Clin Exp Neurol* 1978; 15:299-306.
442. Valastro B, andersson M, Lindgren HS, Cenci MA. Expression pattern of Jun D after acute or chronic L-dopa treatment: comparison with deltaFosB. *Neuroscience* 2007; 144:198-207.
443. Valente EM. Avances en la investigación genética de la enfermedad de Parkinson. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:S15-S26.
444. Valkovic P, Brozová H, Bötzel K, Růžicka E, Benetin J. Push and release test predicts better Parkinson fallers and nonfallers than the pull test: comparison in OFF and ON medication states. *Mov Disord* 2008; 23:1453-1457.
445. Van Der Drift JH. Low-dosage treatment in de novo patients with Parkinson's disease: a prospective study. *Adv Neurol* 1987; 45:529-534.
446. Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Arch Neurol* 2006; 63:205-209.

447. Van Hilten JJ, Ramaker CC, Stowe R, Ives NJ. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD002258.
448. Vila M, Przedborski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nat Med* 2004; 10:S58-S62.
449. Wang YS, Shi YM, Wu ZY, He YX, Zhang BZ. Parkinson's disease in China. Coordinational Group of Neuroepidemiology, PLA. *Chin Med J (Engl)* 1991; 104:960-964.
450. Wang SJ, Fuh JL, Teng EL, Liu CY, Lin KP, Chen HM, et al. A door-to-door survey of Parkinson's disease in a Chinese population in Kinmen. *Arch Neurol* 1996; 53:66-71.
451. Waters CH. Managing the late complications of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49:S49-S57.
452. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molho E, Bertoni JM; Zydis Selegiline Study Group. Zydis selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004; 19:426-432.
453. Weiner WJ. The initial treatment of Parkinson's disease should begin with levodopa. *Mov Disord* 1999; 14:716-724.
454. Wenning GK, Elbersbach G, Verny M. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord* 1999; 14:47-50.
455. Wenning GK, Ben-Sholomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees AJ, Quinn NP. What clinical features are more useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:434-440.
456. Wermuth L, Joensen P, Bungner N, Jeune B. High prevalence of Parkinson's disease in the Faroe Islands. *Neurology* 1997; 49:426-432.
457. Westerink BH, van Es TP, Spaan SJ. Effects of drugs interfering with dopamine and noradrenaline biosynthesis on the endogenous 3,4-dihydroxyphenylalanine levels in rat brain. *J Neurochem* 1982; 39:44-51.
458. Whone AL, Moore RY, Piccini PP, Brooks DJ. Plasticity of nigropallidal pathway in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53:206-213.

459. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa. The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54:93-101.
460. Widnell K. Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20:S17-22.
461. Wodak J, Gilligan BS, Veale JL, Dowty BJ. Review of 12 months treatment with L-dopa in Parkinson's disease, with remarks on unusual side effects. *Med J Australia* 1972; 2:1277-1282.
462. Wu RM, Murphy DL, Chiueh CC. Neuronal protective and rescue effects of deprenyl against MPP+dopaminergic toxicity. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 100:53-60.
463. Wu Q, Reith ME, Wightman RM, Kawagoe KT, Garriss PA. Determination of release and uptake parameters from electrically evoked dopamine dynamics measured by real-time voltammetry. *J Neurosci Methods* 2001; 112:119-123.
464. Yahr MD, Duvoisin RC, Hoehn MM, Scheer MJ, Barrett RE. L-dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine)-its clinical effects in parkinsonism. *Trans Am Neurol Assoc* 1968; 93:56-63.
465. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of Parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969; 21:343-354.
466. Yahr MD. Abnormal involuntary movements induced by dopa: clinical aspects. In: Barbeau A, McDowell FH, eds. *L-dopa and Parkinsonism*. Philadelphia, PA: F.A. Davis; 1970:101-109.
467. Yavich L, Sirvio J, Haapalinna A, Ylinen A, Männistö PT. Atipamezole, an alpha2-adrenoceptor antagonist, augments in the effects of L-dopa on evoked dopamine release in rat striatum. *Eur J Pharmacol* 2003; 462:83-89.
468. Yoshioka M, Tanaka K, Miyasaki I, Fujita N, Higashi Y, Asanuma M, et al. The dopamine agonist cabergoline provides neuroprotection by activation of the glutathione system and scavenging free radicals. *Neurosci Res* 2002; 43:259-267.
469. Youdim MB, Wadia A, Tatton W, Weinstock M. The antiParkinson drug rasagiline and its cholinesterase inhibitor derivatives exert neuroprotection

unrelated to MAO inhibition in cell culture and in vivo. *Ann NY Acad Scin* 2001; 939:450-458.

470. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7:295-309.

471. Zach M, Friedman A, Slawek J, Derejko M. Quality of life in polish patients with long-lasting Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19:667-672.

472. Zappia M, Annesi G, Nicolatti G, Arabia G, Annesi F, Messina D, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease: an exploratory study. *Arch Neurol* 2005; 62:601-605.

473. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55:164-173.

474. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993; 12:195-208.

475. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2007; 13:323-332.

476. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44:601-607.